

EP ENDOKRYNOLOGIA POLSKA

POLISH JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY

Zeszyt edukacyjny II/Education supplement II

Tom/Volume 62

Rok/Year 2011

PRACE POGLĄDOWE/REVIEWS

Obowiązujące wskazania do prewencji i leczenia osteoporozy posteroïdowej u mężczyzn i kobiet

Current indications for prevention and therapy of steroid-induced osteoporosis in men and women

Ewa Sewerynek 1

Rola dożyłnej postaci ibandronianu w terapii osteoporozy

The role of *i.v.* ibandronate administration in osteoporosis therapy

Ewa Sewerynek, Michał Stuss 9

Terapia hormonalna w osteoporozy

The role of hormonal therapy in osteoporosis

Wanda Horst-Sikorska, Anna Wawrzyniak 19

Ranelinian strontu w osteoporozy pomenopauzalnej

Strontium ranelate in post-menopausal osteoporosis

Jerzy Przedlacki 23

Parathormon i jego analogi — mechanizmy molekularne działania a skuteczność w leczeniu osteoporozy

Parathyroid hormone and its analogues — molecular mechanisms of action and efficacy of osteoporosis therapy

Waldemar Misiorowski 32

Denosumab — nowa opcja w leczeniu osteoporozy

Denosumab — a new option in the treatment of osteoporosis

Edward Franek 37

Atypowe złamania podkrętarzowe po długoterminowym leczeniu bisfosfonianami

Atypical subtrochanteric fractures after long-term bisphosphonate therapy

Edward Czerwiński 42



Obowiązujące wskazania do prewencji i leczenia osteoporozy posteroïdowej u męzczyzn i kobiet

Current indications for prevention and therapy of steroid-induced osteoporosis in men and women

Ewa Sewerynek

Zakład Zaburzeń Endokrynnych i Metabolizmu Kostnego I Katedry Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2011; 62 (1): 38–44

Streszczenie

Osteoporoza posteroïdowa jest modelowym przykładem osteoporozy wtórnej. Glukokortykosteroidy poprzez bezpośredni i pośredni wpływ na osteoblasty, osteoklasty oraz osteocyty hamują formowanie kości, zwiększając ich resorpcję, doprowadzając finalnie do ujemnego bilansu kostnego. Problem kliniczny narasta w związku z faktem, że około 50% pacjentów stosujących przewlekłe steroidy ulega asymp-tomatycznym złamaniom kości. Leczenie polega na minimalizowaniu dawki stosowanych steroidów, poprawie stylu życia i suplementacji adekwatną dawką wapnia i witaminy D₃. Bisfosfoniany są najlepiej przebadaną grupą leków podawanych zarówno w prewencji, jak i w terapii osteoporozy posteroïdowej, choć znajdują też zastosowanie nowe formy terapii.

(Endokrynol Pol 2011; 62 (zeszyt edukacyjny II): 1–8)

Słowa kluczowe: osteoporoza posteroïdowa, męzczyźni, kobiety, leczenie, prewencja

Abstract

Steroid-induced osteoporosis is a textbook example of the secondary type of this medical condition. Glucocorticosteroids suppress bone formation by their direct and indirect effect on osteoblasts, osteoclasts and osteocytes, increasing their resorption and, eventually, leading to negative bone balance. A clinical problem arises regarding the fact that approximately 50% of patients on chronic steroid therapy undergo asymptomatic bone fractures. The treatment mode includes minimising the dose of administered steroids, encouraging an improved lifestyle and supplementation with adequate calcium and vitamin D₃ doses. Bisphosphonates are a group of medical agents used both to prevent and treat steroid-induced osteoporosis, although new therapies have also become available in recent years.

(Pol J Endocrinol 2011; 62 (education supplement II): 1–8)

Key words: steroid-induced osteoporosis, men, women, treatment, prevention

Praca powstała w ramach programu własnego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi Nr 502-16-816.

Wstęp

Historia odkrycia glukokortykosteroidów sięga początku XX wieku. Pierwsze doniesienia na temat wpływu kortyzolu na tkankę kostną przedstawił Cushing w 1932 roku [1]. Kortyzon wyizolowano w latach 1936–1940, a kortyzol w 1939 roku [2, 3]. Jednak dopiero zsyntetyzowanie pochodnych tych związków o silniejszym działaniu immunosupresyjnym, przeciwpalnym i mniejszej aktywności mineralokortykoidowej otworzyło możliwość powszechniejszego ich stosowania w leczeniu różnych chorób, między innymi: autoimmunologicznych, reumatologicznych, gastrologicznych, nowotworów czy przy transplantacji

narządów [4]. Jak wykazała przeprowadzona w Anglii analiza 1,6 mln recept, z przepisanyymi w okresie 10 lat doustnymi steroidami, leki te stosuje się u 0,9% osób w ogólnej populacji oraz u około 2,5% pacjentów w wieku 70–79 lat, czyli w okresie, w którym objawy uboczne mogą się nakładać na zmiany związane ze starzeniem [5]. Mimo że glukokortykosteroidy są ważną grupą leków, należy pamiętać o działaniach niepożądanych występujących podczas ich przewlekłego stosowania, w tym o niekorzystnym wpływie na tkankę kostną. Warto podkreślić, że wiedza o konieczności profilaktyki jest niewystarczająca i tylko u około 5% osób stosujących doustne glikokortykoidy proponowano leczenie prewencyjne [5].



Prof. dr hab. med. Ewa Sewerynek, Zakład Zaburzeń Endokrynnych i Metabolizmu Kostnego I Katedry Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Żeligowskiego 7/9, 90-752 Łódź, tel./faks: +48 42 639 31 27, e-mail: ewa.sewerynek@wp.pl

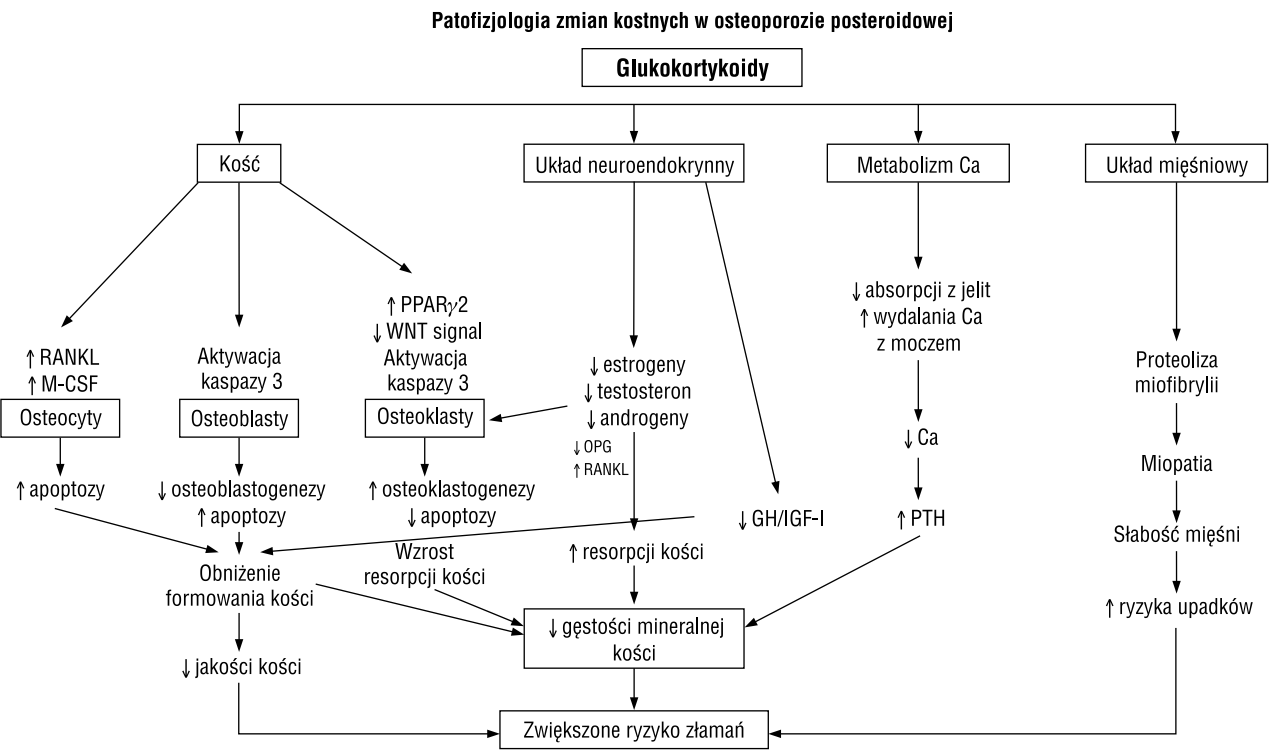
Etiopatogeneza

Osteoporoza posteroi jest modelowym przykldem osteoporozy wtórnej [6, 7]. Glukokortykosteroidy poprzez bezpośredni i pośredni wpływ na osteoblasty, osteoklasty oraz osteocyty hamują formowanie kości, zwiększając ich resorpcję i doprowadzając finalnie do ujemnego bilansu kostnego [8] (ryc. 1). W bezpośrednim działaniu steroidów na osteoklasty podkreśla się rolę odkrytego niedawno układu RANKL–osteoprotegeryna, z kolei na osteoblasty — układu PPAR_γ2, sygnału Wnt i aktywacji kaspazy 3. Ta ostatnia odgrywa też ważną rolę w nasilaniu apoptozy osteocytów uważanych do niedawna za nieaktywne komórki tkanki kostnej [9]. Ubytek masy kostnej w trakcie stosowania steroidów rozpoczyna się gwałtownie w ciągu pierwszych kilku miesięcy i ulega zwolnieniu po pierwszym roku ich przyjmowania, osiągając w okresie późniejszym wartości około 2–5% spadku rocznie [10, 11].

Ryzyko złamań

Istotnym problemem klinicznym przewlekłej steroidoterapii (powyżej 3 miesięcy) jest fakt, że około 30–50% pacjentów ulega asymptomatycznym złamaniom kości [12, 13]. Istnieje dodatnia korelacja pomiędzy dawką dzienną a ryzykiem złamań. Ryzyko złamań wzrasta

gwałtownie po 3–6 miesiącach od rozpoczęcia podawania steroidów i zmniejsza się po przerwaniu terapii [14]. Glukokortykoidy zwiększają ryzyko wszystkich złamań we wszystkich grupach wiekowych, w tym także u osób młodych, bez względu na gęstość mineralną kości, niezależnie od wcześniej istniejących złamań oraz płci [8, 12]. Na podstawie metaanalizy obejmującej populację 42 000 mężczyzn i kobiet stwierdzono, że zmiany gęstości kości, wcześniej i obecnie stosowane steroidy zwiększają ryzyko złamania, zwłaszcza szyjki kości udowej. Ryzyko złamań jest większe u osób młodych w porównaniu z kobietami po menopauzie i nie zależy od wcześniejszych złamań [12]. Dane epidemiologiczne wskazują, że u osób stosujących steroidy systemowe częstość złamania szyjki kości udowej i przedramienia wzrasta 2-krotnie, podczas gdy złamania kręgosłupa zdarzają się jeszcze częściej w porównaniu z populacją nieleczoną [15]. Wiadomo także, że złamanie kręgosłupa jest niezależnym czynnikiem ryzyka kolejnych złamań, w tym również w innych lokalizacjach [14]. Ryzyko złamania wzrasta nawet przy tak małej dziennej doustnej dawce prednizolonu jak 2,5–7,5 mg, dodatkowo wykazano związek pomiędzy ryzykiem złamania i dawką skumulowaną [16, 17]. Na podstawie analizy grupy 244 235 pacjentek w stosunku do takiej samej grupy kontrolnej wyliczono, że roczne ryzyko złamań przy stosowaniu dawki prednizolonu 2,5–7,5 mg na dobę wynosi 1,77 [przedział ufności



Rycina 1. Patofizjologia zmian w osteoporozie posteroi na podstawie pracy Canalis i wsp. [8] w modyfikacji własnej
Figure 1. Pathophysiology of changes in steroid-induced osteoporosis according to Canalis et al. [8] with own modification

(CI, *confidence interval*): 1,55–2,02], a przy dawce 7,5 mg wzrasta do 2,27 (CI: 1,94–2,66) [18]. Przy przyjmowaniu ekwiwalentu prednizolonu w dawce 10 mg dziennie przez okres dłuższy niż 90 dni ryzyko złamania szyjki kości udowej jest 7-krotnie większe, a ryzyko złamania kręgosłupa wzrasta aż 17-krotnie [19]. Van Staa i wsp. podkreślają, że u osób predysponowanych nawet dawka mniejsza niż 2,5 mg może zwiększać ryzyko złamań [18]. W obliczu takich danych trudno ustalić wielkość dawki niewpływającej na tkankę kostną.

Ten fakt zadecydował, iż w ocenie ryzyka złamań, w tym również w kalkulatorach dotyczących 10-letniego ryzyka złamań, kiedykolwiek stosowane steroidy przez co najmniej 3 miesiące są podkreślanym, istotnym czynnikiem ryzyka złamań [20–24]. Warto podkreślić, że profilaktyka, nawet w krajach tak o nią dbających jak Wielka Brytania (14%) i Islandia (51%), jest niewystarczająca [18, 25]. Należy także pamiętać, że większość chorób, w terapii których wskazane jest zastosowanie steroidów, sama w sobie nasila ryzyko osteoporozy, na przykład choroby reumatoidalne, przewlekłe choroby płuc, zapalne choroby jelit czy okres potransplantacyjny [26–28].

Nie wykazano zwiększonego ryzyka złamań przy stosowaniu steroidów donosowo czy miejscowo (np. w postaci maści) oraz przy postaciach wziewnych, z wyjątkiem dziennej dawki odpowiadającej 7,5 mg prednizolonu (ekwiwalent 1875 μ g budesonidu lub beklometazonu) [29]. Stwierdzono natomiast, że gęstość mineralna kości jest mniejsza zarówno podczas przewlekłego przyjmowania steroidów wziewnych połączonych z okresowym podawaniem steroidów doustnych, jak i podczas stosowania steroidów wziewnych z doustnymi w sposób ciągły [30–32]. Na podstawie obserwacji klinicznych i dawki steroidów podzielono pacjentów z astmą na grupy o niskim, średnim i wysokim ryzyku wystąpienia osteoporozy [33]. Do grupy osób z niskim ryzykiem osteoporozy należą pacjenci przyjmujący steroidy wziewne odpowiadające dawce dziennej mniejszej lub równej 800 μ g/dobę beklometazonu u dorosłych lub 400 μ g/dobę u dzieci. Średnie ryzyko charakteryzuje grupę chorych na astmę otrzymujących steroidy wziewne w dawce większej niż 800 μ g/dobę u dorosłych i 400 μ g/dobę u dzieci. Natomiast do grupy wysokiego ryzyka kwalifikuje się pacjentów stosujących steroidy systemowe 4 razy w roku lub codziennie doustnie w sposób przewlekły. Do tej grupy zalicza się osoby, które stosują formy donosowe i wziewne razem z doustnymi.

Profilaktyka i leczenie

Mimo że wiedza o powikłaniach steroidoterapii jest coraz większa, to w dalszym ciągu zarówno profilak-

tyka, jak i leczenie osteoporozy nie są optymalne [34]. Sytuacja na przestrzeni ostatnich lat poprawiła się w niewielkim stopniu. Na podstawie analizy pacjentów poddanych prewencji w latach 1995–1998 w porównaniu z okresem 2001–2003 stwierdzono, że liczba wykonywanych badań densytometrycznych wzrosła 3-krotnie, a stosowanych leków 2-krotnie. Z kolei w Stanach Zjednoczonych stwierdzono, że tylko u 10% osób przyjmujących doustne glikokortykoidy przeprowadzono badanie densytometryczne i zaledwie 15% poddano leczeniu innemu niż hormonalna terapia zastępcza [35]. Warto również podkreślić, że tylko 1/3 pacjentów poinformowano o konieczności prewencji osteoporozy przy rozpoczynaniu przyjmowania steroidów, zaledwie 1/2 otrzymywała odpowiednią dawkę preparatów wapnia i 1/3 odpowiednią ilość witaminy D [36]. Mając te dane na uwadze, należy przypominać lekarzom o konieczności prewencji poprzedzonej wykonaniem badania densytometrycznego u pacjentów w momencie wdrażania steroidoterapii.

Celem leczenia osteoporozy postteroidowej jest utrzymanie gęstości mineralnej kości, przeciwdziałanie ubytkowi tkanki kostnej, walka z bólem po złamaniu, wzrost siły mięśniowej oraz poprawa jakości życia [10]. Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne w 2001 roku wprowadziło rekomendacje dotyczące zarówno prewencji, jak i leczenia osteoporozy postteroidowej. Wszystkie osoby stosujące steroidy powinny otrzymywać suplementację preparatami wapnia (ok. 1 g/d.) i witaminy D (800 j.m./d.). Pacjenci leczeni średnimi i dużymi dawkami glikokortykoidów oprócz preparatów wapnia powinni przyjmować aktywne postacie witaminy D (np. alfacalcidol 1 μ g/d. lub kalcitriol 0,5 μ g/d.). W leczeniu zarówno kobiet po menopauzie, jak i mężczyzn lekiem z wyboru są bisfosfoniany, a w przypadku hipogonadyzmu — hormonalna terapia zastępcza [10]. W Europie do leczenia osteoporozy u mężczyzn ze zwiększonym ryzykiem złamań zarejestrowano alendronian, rizedronian i teryparatyd [37–39]. Wskazania do profilaktyki i wdrożenia leczenia osteoporozy w przebiegu steroidoterapii różnią się, pomimo wielu prób usystematyzowania problemu [40–49] (tab. I). We wszystkich zaleceniach podkreśla się konieczność prewencji przy ciągłym stosowaniu steroidów doustnych. Terapia przerywana jest przedmiotem dyskusji i nie znalazła miejsca w ustalaniu schematów postępowania. Podobna sytuacja dotyczy steroidów wziewnych, gdyż nie ma zbyt wielu informacji na temat zwiększonego ryzyka złamań w trakcie ich stosowania [32, 50]. Rozbieżności pomiędzy poszczególnymi rekomendacjami wynikają z różnic systemu opieki zdrowotnej, dostępności do badań densytometrycznych i przekonujących dowodów skuteczności leczenia osteoporozy postteroidowej

Tabela I. Zalecenia dotyczące leczenia osteoporozy postteroidowej — porównanie zaleceń ze Stanów Zjednoczonych, Wielkiej Brytanii i Danii według [41, 43, 48]

Table I. Recommendations for treatment of post-steroid osteoporosis (comparison of data in the USA, UK and Denmark) (acc. to [41, 43, 48])

	Amerykańska Szkoła Reumatologiczna	Królewska Szkoła Lekarzy w Wielkiej Brytanii
Dawka steroidów	≥ 5 mg/dobę przez ≥ 3 miesiące	Każda dawka przez okres ≥ 3 miesięcy
Kryteria prewencji pierwotnej	Wszyscy pacjenci	W wieku ≥ 65 lat lub z wcześniejszą historią złamań
Wskazania do prewencji wtórnej	BMD <i>T-score</i> < -1	BMD <i>T-score</i> ≤ -1,5 (≤ -2,5 wg zaleceń duńskich dla pacjentów przyjmujących < 7,5 mg prednizolonu)
Suplementacja wapnia i witaminy D	Wszyscy pacjenci	Pacjenci z niedostateczną podażą wapnia w diecie lub/i z niedoborem witaminy D

BMD (*bone mineral density*) — mineralna gęstość kości

[42]. W Wielkiej Brytanii pierwotną prewencję zaleca się u wszystkich mężczyzn i kobiet po 65. roku życia oraz u wszystkich pacjentów ze złamaniami, z kolei w Stanach Zjednoczonych u każdej osoby rozpoczynającej terapię steroidami. W Anglii rekomendacje obejmują osoby stosujące doustne steroidy przez okres minimum 3 miesięcy, przy czym nie podano dawki granicznej, podczas gdy w Stanach Zjednoczonych przez okres 6 miesięcy w dawce odpowiadającej 5 mg prednizolonu lub większej. Podobnie różnice zarysowują się w badaniach obrazowych. Amerykańskie zalecenia wskazują na potrzebę wykonywania badania densytometrycznego u wszystkich przed wdrożeniem terapii oraz podkreślają rolę tego badania w monitorowaniu. W Anglii densytometria nie jest konieczna w prewencji pierwotnej, lecz powinna być wykonana w celu selekcji pacjentów do rozpoczęcia prewencji wtórnej. W zaleceniach w Stanach Zjednoczonych wynik densytometrii *T-score* ≤ -1, a w Anglii *T-score* ≤ -1,5 wymagają interwencji farmakologicznej. Polskie zalecenia usystematyzowano na podstawie lokalnych doświadczeń i specyfiki naszego kraju [40, 45].

Bisfosfoniany

Bisfosfoniany to leki najczęściej stosowane zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu osteoporozy postteroidowej [9, 43, 44, 51]. Etidronian jest zarejestrowany tylko w Europie i Kanadzie, natomiast alendronian, rizedronian i zolendronian ma szerokie zastosowanie [9]. Na podstawie dostępnych danych stwierdzono, że znamienny statystycznie efekt przeciwlamaniowy kręgosłupa występuje po 24 miesiącach przyjmowania alendronianu i po 12 miesiącach stosowania etidronianu oraz rizedronianu [52–54]. W przypadku takich

leków, jak: kłodronian, ibandronian i pamidronian, dochodzi do poprawy gęstości mineralnej kości, natomiast dane dotyczące przeciwlamaniowego efektu nie zostały w znaczącym stopniu udokumentowane [55, 56]. Dożylne postacie tych leków, zwłaszcza ibandronianu, a ostatnio również zolendronianu, znalazły odpowiednie miejsce w leczeniu osteoporozy, a ten ostatni lek także w leczeniu osteoporozy u mężczyzn. Postacie dożylne szczególnie chętnie stosuje się w przypadku nietolerancji doustnych bisfosfonianów lub przy współistniejących zaburzeniach wchłaniania. U pacjentów przyjmujących steroidy wykazano lepszą poprawę mineralnej gęstości kości (BMD, *bone mineral density*) zarówno w kręgosłupie, jak i szyjce kości udowej w trakcie 3-letniego stosowania dożylnej formy ibandronianu razem z preparatem wapnia w porównaniu z efektem działania alfa-kalcidiolu oraz wapnia [56]. Ponadto stwierdzono redukcję liczby pacjentów ze złamaniami kręgosłupa w grupie leczonej ibandronianem w formie dożylnej w porównaniu z alfa-kalcidiolem (8,6% v. 22,8%; *p* < 0,05). W ostatnim czasie poza wymienionymi lekami do leczenia osteoporozy postteroidowej zaakceptowano zolendronian i teryparatyd (tab. II).

Wykazano, że zolendronian w dawce 5 mg podawany dożylnie raz w roku zwiększa BMD kręgosłupa i bliższego odcinka kości udowej skuteczniej niż rizedronian, zarówno w przypadku prewencji (steroidy < 3 miesiące), jak i leczenia (steroidy ≥ 3 miesiące). W trakcie rocznej obserwacji odnotowano tylko 8 nowych złamań kręgosłupa u 771 pacjentów i nie wykazano różnic znamiennych statystycznie pomiędzy grupą poddaną prewencji a grupą poddaną leczeniu. Ze względu na częste współistnienie u osób leczonych steroidami innych chorób, większej liczby stosowanych leków częstość działań niepożądanych

Tabela II. Zarejestrowane formy terapii osteoporozy postteroidowej**Table II. Approved therapies of post-steroid osteoporosis**

	Dawka	Droga podawania
Alendronian	5 lub 10 mg dziennie 70 mg raz w tygodniu	Doustnie
Etidronian	400 dziennie przez 2 tygodnie co 3 miesiące	Doustnie
Rizedronian	5 mg dziennie 35 mg raz w tygodniu	Doustnie
Zolendronian	5 mg raz w roku (u kobiet i mężczyzn)	Dożylnie we wlewie
Teryparatyd	20 µg dziennie	Podskórnice

może być większa niż w przeciętnej populacji. Z tego powodu uważa się, że terapia steroidami może zwiększać ryzyko martwicy żuchwy czy atypowych złamań [57, 58]. Ponadto, ze względu na możliwość przedostawania się bisfosfonianów przez łożysko, u kobiet przed menopauzą należy je stosować ze szczególną ostrożnością.

Wapń oraz witamina D i jej aktywne metabolity

Stosowanie preparatów wapnia i witaminy D w trakcie leczenia steroidami odgrywa istotną rolę. Wyniki analizy bazy danych Cochrane’a wskazują na znamieny statystycznie udział wapnia i witaminy D w poprawie BMD zarówno w kręgosłupie, jak i szyjce kości udowej [59]. Mimo że tego zalecenia nie uwzględnia się powszechnie, wapń i natywna witamina D były rutynowo stosowane w wielu badaniach dotyczących prewencji i leczenia osteoporozy postteroidowej [47].

W terapii postteroidowej osteoporozy istotne miejsce zajmują aktywne postacie witaminy D. Stwierdzono, że kalcitriol w dawce 0,5–1 µg dziennie poprawia BMD, szczególnie w odcinku lędźwiowym kręgosłupa [60–62], choć nie zawsze uzyskiwane wyniki były zadowalające [63]. Nie stwierdzono wpływu aktywnych form witaminy D na ryzyko złamań u pacjentów leczonych steroidami. Podobnie alfakalcidiol w dawce 0,25–1 µg dziennie chronił przed ubytkiem masy kostnej kręgosłupa, a w niektórych badaniach także przedramienia i szyjki kości udowej [64–66]. Mimo że po 2 latach stosowania alfakalcidiolu z wapniem zanotowano zmniejszenie ryzyka złamań kręgosłupa i pozakręgowych, to jednak wyniki uzyskane po 3 latach obserwacji nie były statystycznie [67]. Porównując efekt działania preparatu alendronianu z alfakalcidiolem, stwierdzono większą poprawę BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa po terapii bisfosfonianem [68, 69]. Dowody na

przewagę stosowania aktywnych form witaminy D nad postacią natywną są słabe. W związku z tym faktem nie zatwierdzono alfakalcidiolu i kalcitriolu do leczenia osteoporozy postteroidowej w Europie i Ameryce Północnej. Podczas przyjmowania aktywnych form witaminy D należy pamiętać o monitorowaniu stężenia wapnia w surowicy i w dobowej zbiórce moczu, ze względu na możliwość hiperkalcemii i hiperkalciurii. Należy mieć także na uwadze fakt, że steroidy mogą same nasilać utratę wapnia z moczem. Warto również zauważyć, że w zaleceniach polskich podkreśla się korzystne działanie pleiotropowe natywnej witaminy D [70, 71].

Inne formy leczenia

Inne formy leczenia podczas stosowania steroidoterapii przewlekłej to podawanie kalcytoniny, estrogenów i fluoru [72]. Na podstawie analizy bazy Cochrane’a wykazano, że korzystny efekt kalcytoniny w osteoporozie postteroidowej polega na przeciwdziałaniu ubytkowi masy kostnej w kręgosłupie i przedramieniu bez wpływu na szyjkę kości udowej. Nie potwierdzono korzystnego wpływu na ryzyko złamań zarówno kręgosłupa, jak i pozakręgowych [73]. Pomimo informacji o silnym, korzystnym działaniu anabolicznym parathormonu (PTH) oraz jego rejestracji do leczenia osteoporozy postteroidowej jego preparatów nie stosuje się powszechnie [74]. U kobiet leczonych steroidami wzrost BMD stwierdzono w odcinku lędźwiowym kręgosłupa po roku terapii i w szyjce kości udowej po 2 latach leczenia PTH [75, 76]. W przedstawionych badaniach kobietom po menopauzie, które otrzymywały doustnie prednizolon i hormonalną terapię zastępczą, podawano 40 µg/d. teryparatydu — ludzkiego rekombinowanego PTH o cząsteczce 1–34 aminokwasów, uzyskując wzrost BMD kręgosłupa po roku leczenia. Efekt ten utrzymywał się przez rok po odstawieniu leku. Z kolei w szyjce

kości udowej, pomimo zaprzestania podawania PTH po roku leczenia, znamienne statystycznie wzrost stwierdzono również po 3 latach trwania badania. Porównując teryparatyd w dawce 20 µg/d. z alendronianem, uzyskano większy wzrost BMD kręgosłupa po stosowaniu PTH, znamienne statystycznie już po 6 miesiącach, podczas gdy w szyjce kości udowej osiągnięto ten sam efekt dopiero po roku terapii [77]. Zmiany BMD były porównywalne u kobiet przed i po menopauzie oraz u mężczyzn [78]. Warto podkreślić fakt mniejszej liczby złamań po podawaniu PTH w porównaniu z alendronianem (0,6% v. 6,1%; $p < 0,005$). Zwrócono uwagę, że pozytywny efekt preparatów PTH na BMD w osteoporozie posteroïdowej jest lepiej wyrażony w porównaniu z działaniem tego hormonu u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną. Może to wynikać z hamowania przez PTH wpływu steroidów na osteoblastogenezę, apoptozę osteoblastów i osteocytów [9]. W kolejnym badaniu ponownie wykazano przewagę, tym razem po 36 miesiącach, stosowania teryparatydu nad alendronianem w poprawie BMD zarówno kręgosłupa, jak i szyjki kości udowej oraz zmniejszeniu ryzyka złamań kręgów [79]. Stwierdzono także, że dla obu form terapii wczesne zmiany niektórych markerów obrotu kostnego korelują z przyrostem BMD po 18 miesiącach leczenia [80]. Zgodnie z przewidywaniem markery obrotu kostnego zmieniały się w zależności od działania leku (PTH — lek o działaniu anabolicznym; alendronian — lek o działaniu antyresorpcyjnym) [80, 81].

Mimo pewnych różnic w podejściu do postępowania z pacjentami w trakcie przewlekłej terapii steroidami istotną rolę przypisuje się:

- pierwotnej profilaktyce;
- bisfosfonianom jako lekom I linii w terapii;
- suplementacji wapniem i witaminą D [82, 83].

Rola markerów obrotu kostnego i badań densytometrycznych w monitorowaniu nie do końca jest pewna, choć badanie densytometryczne kręgosłupa w trakcie wdrażania terapii może mieć istotne znaczenie w podejmowaniu decyzji o zakresie prewencji. Wydaje się, że wskazane byłoby nie tylko upowszechnienie wprowadzania odpowiedniej profilaktyki, ale i poprawa w jej przestrzeganiu. Stwierdzono bowiem, że profilaktyka ubytku masy kostnej przy stosowaniu steroidów doustnych jest suboptymalna [84]. Wykazano dodatnią korelację pomiędzy przerwaniem terapii bisfosfonianami u osób stosujących przewlekłe steroidy a młodym wiekiem, dużą liczbą chorób towarzyszących oraz brakiem badania densytometrycznego. Bardzo ważnym elementem w profilaktyce osteoporozy, a szczególnie osteoporozy posteroïdowej, jest wiedza na temat choroby. Wykazano, że wdrożenie programu opartego na identyfikacji pacjentów z czynnikami ryzyka, właściwa edukacja, wprowadzenie

w życie systemu zaplanowanej opieki oraz kontrola stosowanych zaleceń po roku czasu poprawiło stan wiedzy pacjentów na temat osteoporozy. Dodatkowo u chorych zaobserwowano wzrost stężenia witaminy D oraz zwiększenie aktywności fizycznej. U 91% pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wdrożenie leczenia profilaktycznego doprowadziło do poprawy BMD zarówno w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, jak i szyjce kości udowej [85]. Istotną rolę w profilaktyce osteoporozy posteroïdowej, poza odpowiednią dietą lub substytucją wapnia i witaminy D, odgrywa aktywność fizyczna, przeciwdziałanie upadkom oraz zmniejszenie dawki steroidów do minimalnej wywołującej efekt leczniczy. Jeśli istnieje taka możliwość, to trzeba zastąpić formę doustną na przykład preparatem wziewnym. W leczeniu osteoporozy duże znaczenie ma efektywność kosztowa. Wykazano, że koszt bisfosfonianów przekłada się na ich efektywność u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka złamań, która między innymi obejmuje: osoby w starszym wieku (oczekiwany okres przeżycia co najmniej 5 lat) oraz młodsze po przebytych złamaniach, z małą masą ciała, reumatoidalnym zapaleniem stawów czy stosujących duże dawki steroidów [86].

Piśmiennictwo

1. Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). 1932. *Obes Res* 1994; 2: 486–508.
2. Hazard J. Discovery of mineralocorticoid hormones. *Hist Sci Med* 2004; 38: 441–448.
3. van der Laan S, Meijer OC. Pharmacology of glucocorticoids: beyond receptors. *Eur J Pharmacol* 2008; 585: 483–491.
4. Stahn C, Lowenberg M, Hommes DW, Buttgerit F. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and selective glucocorticoid receptor agonists. *Mol Cell Endocrinol* 2007; 275: 71–78.
5. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM* 2000; 93: 105–111.
6. Sewerynek E, Bajon K, Stuss M. Osteoporoza wtórna w przebiegu przewlekłej steroidoterapii. *Przegląd Menopauzalny* 2007; 336–344.
7. Sewerynek E, Stuss M. Farmakologiczna prewencja osteoporozy. *Terapia* 2008; 5: 1–9.
8. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1319–1328.
9. Compston J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 82–88.
10. Jehle PM. Steroid-induced osteoporosis: how can it be avoided? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 861–864.
11. Natsui K, Tanaka K, Suda M i wsp. High-dose glucocorticoid treatment induces rapid loss of trabecular bone mineral density and lean body mass. *Osteoporos Int* 2006; 17: 105–108.
12. Kanis JA, Johansson H, Oden A i wsp. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 893–899.
13. Angeli A, Guglielmi G, D'Avolio A i wsp. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006; 39: 253–259.
14. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Does a fracture at one site predict later fractures at other sites? A British cohort study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 624–629.
15. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 777–787.
16. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 1383–1389.
17. van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone* 2001; 29: 517–522.

18. van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 993–1000.
19. Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos Int* 2004; 15: 323–328.
20. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX — assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1395–1408.
21. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgstrom F, Strom O, McCloskey E. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone* 2009; 44: 734–743.
22. Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Development of a nomogram for individualizing hip fracture risk in men and women. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1109–1117.
23. Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1431–1444.
24. Pluskiewicz W, Adamczyk P, Franek E i wsp. Ten-year probability of osteoporotic fracture in 2012 Polish women assessed by FRAX and nomogram by Nguyen et al. Conformity between methods and their clinical utility. *Bone* 2010; 46: 1661–1667.
25. Gudbjornsson B, Juliusson UI, Gudjonsson FV. Prevalence of long term steroid treatment and the frequency of decision making to prevent steroid induced osteoporosis in daily clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 32–36.
26. Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2008; 40 (supl. 2): S253–S259.
27. Decramer M, Rennard S, Troosters T i wsp. COPD as a lung disease with systemic consequences — clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. *COPD* 2008; 5: 235–256.
28. Katz S. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease: risk factors, prevention, and treatment. *Rev Gastroenterol Disord* 2006; 6: 63–71.
29. Vestergaard P. Changes in bone turnover, bone mineral and fracture risk induced by drugs used to treat epilepsy. *Curr Drug Saf* 2008; 3: 168–172.
30. Allen DB, Bielory L, Derendorf H, Dluhy R, Colice GL, Szefer SJ. Inhaled corticosteroids: past lessons and future issues. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: S1–S40.
31. Wong CA, Walsh LJ, Smith CJ i wsp. Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. *Lancet* 2000; 355: 1399–1403.
32. Sewerynek E. Stosowanie steroidów wziewnych w terapii dróg oddechowych — powikłania i metody diagnozowania. *Alergia* 2010; 4: 1–7.
33. Ledford D, Apter A, Brenner AM i wsp. Osteoporosis in the corticosteroid-treated patient with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 353–362.
34. Curtis JR, Westfall AO, Allison JJ i wsp. Longitudinal patterns in the prevention of osteoporosis in glucocorticoid-treated patients. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2485–2494.
35. Feldstein AC, Elmer PJ, Nichols GA, Herson M. Practice patterns in patients at risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 2168–2174.
36. Blalock SJ, Norton LL, Patel RA, Dooley MA. Patient knowledge, beliefs, and behavior concerning the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 732–739.
37. Bobba R, Adachi JD. Review of the safety and efficacy of risendronate for the treatment of male osteoporosis. *Clin Interv Aging* 2007; 2: 275–282.
38. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S i wsp. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 604–610.
39. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S i wsp. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1–34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 9–17.
40. Czerwiński E, Bandurski J, Marcinowska-Suchowierska G i wsp. Współczesne rozumienie osteoporozy w świetle stanowiska World Health Organization (WHO) i International Osteoporosis Foundation (IOF). *Ortop Traumat Rehab* 2007; 337–356.
41. Compston J. US and UK guidelines for glucocorticoid-induced osteoporosis: similarities and differences. *Curr Rheumatol Rep* 2004; 6: 66–69.
42. Compston JE. Emerging consensus on prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep* 2007; 9: 78–84.
43. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1496–1503.
44. Solomon DH, Katz JN, Jacobs JP, La Tourette AM, Coblyn J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: rates and predictors of care in an academic rheumatology practice. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3136–3142.
45. Lorenc RS, Głusko P, Kaczmarewicz E i wsp. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Obniżenie częstości złamań poprzez efektywną profilaktykę i leczenie. *Terapia* 2007; 11–39.
46. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002; 167: S1–S34.
47. Devogelaer JP, Goemaere S, Boonen S i wsp. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2006; 17: 8–19.
48. Geusens PP, Lems WF, Verhaar HJ i wsp. Review and evaluation of the Dutch guidelines for osteoporosis. *J Eval Clin Pract* 2006; 12: 539–548.
49. Nawata H, Soen S, Takayanagi R i wsp. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004). *J Bone Miner Metab* 2005; 23: 105–109.
50. van Staa TP LHCC. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 581–588.
51. Compston J, Reid DM, Boisdron J i wsp. Recommendations for the registration of agents for prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update from the Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1247–1250.
52. Adachi JD, Bensen WG, Brown J i wsp. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 382–387.
53. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD i wsp. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 202–211.
54. Cohen S, Levy RM, Keller M i wsp. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2309–2318.
55. Herrala J, Puolijoki H, Impivaara O, Liippo K, Tala E, Nieminen MM. Bone mineral density in asthmatic women on high-dose inhaled beclomethasone dipropionate. *Bone* 1994; 15: 621–623.
56. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, Sorenson F. Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study. *Osteoporos Int* 2003; 14: 801–807.
57. Ing-Lorenzini K, Desmeules J, Plachta O, Suva D, Dayer P, Peter R. Low-energy femoral fractures associated with the long-term use of bisphosphonates: a case series from a Swiss university hospital. *Drug Saf* 2009; 32: 775–785.
58. Khan AA, Sandor GK, Dore E i wsp. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 2009; 36: 478–490.
59. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells G, Tugwell P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000952.
60. Lambrinoudaki I, Chan DT, Lau CS, Wong RW, Yeung SS, Kung AW. Effect of calcitriol on bone mineral density in premenopausal Chinese women taking chronic steroid therapy. A randomized, double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2000; 27: 1759–1765.
61. Sambrook P, Henderson NK, Keogh A i wsp. Effect of calcitriol on bone loss after cardiac or lung transplantation. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1818–1824.
62. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P i wsp. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med* 1993; 328: 1747–1752.
63. Stempfle HU, Werner C, Echter S i wsp. Prevention of osteoporosis after cardiac transplantation: a prospective, longitudinal, randomized, double-blind trial with calcitriol. *Transplantation* 1999; 68: 523–530.
64. Lakatos P, Nagy Z, Kiss L i wsp. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis by alfacalcidol. *Z Rheumatol* 2000; 59 (supl. 1): 48–52.
65. Reginster JY, Kuntz D, Verdickt W i wsp. Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; 9: 75–81.
66. Ringe JD, Coster A, Meng T, Schacht E, Umbach R. Treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with alfacalcidol/calcium versus vitamin D/calcium. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 337–340.
67. Ringe JD, Faber H, Fahramand P, Schacht E. Alfacalcidol versus plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid/inflammation-induced osteoporosis. *J Rheumatol Suppl* 2005; 76: 33–40.
68. de Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF i wsp. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 675–684.
69. Sambrook PN, Kotowicz M, Nash P i wsp. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a comparison of calcitriol, vitamin D plus calcium, and alendronate plus calcium. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 919–924.
70. Prophylaxis of vitamin D deficiency — Polish Recommendations 2009. *Pol J End* 2010; 2: 228–232.
71. Marcinowska-Suchowierska E, Walicka M, Talataj M, Horst-Sikorska W, Ignaszak-Szczepaniak M, Sewerynek E. Vitamin D supplementation in adults — guidelines. *Pol J End* 2010; 6: 723–729.
72. Gourlay M, Franceschini N, Sheyn Y. Prevention and treatment strategies for glucocorticoid-induced osteoporotic fractures. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 144–153.
73. Cranney A, Welch V, Adachi JD i wsp. Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001983.
74. Compston JE. Skeletal actions of intermittent parathyroid hormone: effects on bone remodelling and structure. *Bone* 2007; 40: 1447–1452.

75. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest* 1998; 102: 1627–1633.
76. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 944–951.
77. Saag KG, Shane E, Boonen S i wsp. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2028–2039.
78. Langdahl BL, Marin F, Shane E i wsp. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. *Osteoporos Int* 2009; 20: 2095–2104.
79. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP i wsp. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3346–3355.
80. Burshell AL, Moricke R, Correa-Rotter R i wsp. Correlations between biochemical markers of bone turnover and bone density responses in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis treated with teriparatide or alendronate. *Bone* 2010; 46: 935–939.
81. Eastell R, Chen P, Saag KG i wsp. Bone formation markers in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis treated with teriparatide or alendronate. *Bone* 2010; 46: 929–934.
82. Mazziotti G, Angelini A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17: 144–149.
83. Pennisi P, Trombetti A, Rizzoli R. Glucocorticoid-induced osteoporosis and its treatment. *Clin Orthop Relat Res* 2006; 443: 39–47.
84. Curtis JR, Westfall AO, Allison JJ, Freeman A, Saag KG. Channeling and adherence with alendronate and risedronate among chronic glucocorticoid users. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1268–1274.
85. Newman ED, Matzko CK, Oleginski TP i wsp. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Program (GIOP): a novel, comprehensive, and highly successful care program with improved outcomes at 1 year. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1428–1434.
86. van Staa TP, Geusens P, Zhang B, Leufkens HG, Boonen A, Cooper C. Individual fracture risk and the cost-effectiveness of bisphosphonates in patients using oral glucocorticoids. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 460–466.



Rola dożylniej postaci ibandronianu w terapii osteoporozy

The role of *i.v.* ibandronate administration in osteoporosis therapy

Ewa Sewerynek, Michał Stuss

Zakład Zaburzeń Endokrynnych i Metabolizmu Kostnego, I Katedra Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2011; 62 (1): 51–60

Streszczenie

Osteoporoza jest przewlekłą chorobą układu kostnego charakteryzującą się obniżeniem wytrzymałości kości, co z kolei prowadzi do zwiększonego ryzyka złamań. Wykazano, że na osteoporozę choruje obecnie powyżej 30% kobiet po menopauzie (Światowa Organizacja Zdrowia, 1994), ale dotyczy ona również mężczyzn.

Celem leczenia osteoporozy jest zapobieganie powstawaniuiskoenergetycznych złamań kości oraz poprawa jakości życia pacjentów. Osoba, u której rozpoznano osteoporozę, oprócz prewencji, wymaga również wdrożenia właściwego leczenia.

Spośród dostępnych opcji terapeutycznych kluczową rolę odgrywają bisfosfoniany, leki o najlepiej poznanych właściwościach, których skuteczność terapeutyczna i bezpieczeństwo stosowania potwierdzono w licznych badaniach klinicznych i z tego względu są zalecane jako leki pierwszego rzutu. Skuteczność doustnych preparatów może być ograniczona z uwagi na niską biodostępność oraz powikłania i działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. Alternatywę stanowi podawanie bisfosfonianów parenteralnie. Dożylna forma ibandronianu stanowi doskonały przykład takiego leczenia. Zaletą podawania dożylnego ibandronianu jest pełna biodostępność i wysoka skumulowana roczna dawka leku wynosząca 12 mg, krótki czas iniekcji i dość długa, 3-miesięczna przerwa pomiędzy podaniami, co jednocześnie nie utrudnia chorym codziennej aktywności oraz zapewnia relatywnie częsty kontakt z ośrodkiem leczenia oraz z lekarzem. Dodatkowo dobra tolerancja leku i skuteczność w postaci zmniejszonego ryzyka złamań w znaczny sposób może wpłynąć na jakość życia chorych. Ibandronian jest obecnie jedynym bisfosfonianem trzeciej generacji dostępnym w formie doustnej i dożylniej. Daje to unikalną możliwość zarówno terapii parenteralnej, jak i doustnej tym samym lekiem.

Niniejszy artykuł stanowi aktualny przegląd piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa stosowania formy dożylniej ibandronianu w terapii osteoporozy. (Endokrynol Pol 2011; 62 (zeszyt edukacyjny II): 9–18)

Słowa kluczowe: ibandronian, postać dożylna, osteoporoza

Abstract

Osteoporosis is a chronic disease of the osseous system characterised by decreased strength of bone tissue, which in turn leads to increased fracture risk. It has been demonstrated that osteoporosis affects more than 30% of women after the menopause (World Health Organization, 1994). However, the disease is also observed in men.

The primary goals of osteoporosis therapy include prevention of low-energy fractures and general improvement of quality of life. Any patient with diagnosed osteoporosis requires, besides prevention, the application of proper treatment.

Of the available therapeutic options, the best are bisphosphonates, medical agents with well identified properties, therapeutic efficacy, and safety which has been confirmed in many clinical studies. Therefore, they are recommended as first line drugs for osteoporosis. The efficacy of oral preparations may be limited, due to low bioavailability, complications and adverse effects from the gastrointestinal tract. So the parenteral administration of bisphosphonates is a valuable alternative. A fine example of such therapy is the intravenous administration of ibandronate. Short injection time periods and the relatively long, three-month intervals between administrations are unquestionable advantages of this therapy mode. In addition, the therapy does not constrain a patient's everyday activity, and simultaneously provides regular contact with doctors and the therapeutic centre. Additionally, a good tolerance of the drug and its high therapeutic efficacy, proven by appreciably reduced fracture risks, significantly improves the quality of life of patients suffering from osteoporosis.

This paper is a thorough review of current knowledge on the efficacy and safety of *i.v.* ibandronate in osteoporosis therapy, as presented in the latest literature reports. (Pol J Endocrinol 2011; 62 (education supplement II): 9–18)

Key words: ibandronate, intravenous, osteoporosis

Wstęp

Osteoporoza jest przewlekłą chorobą układu kostnego o przebiegu subklinicznym. Wykazano, że choruje na nią obecnie powyżej 30% kobiet po menopauzie (Światowa Organizacja Zdrowia [WHO, World Health Organization] 1994), ale dotyczy ona również mężczyzn.

Według kryteriów WHO osteoporoza to niska gęstość mineralna kości (BMD, *bone mineral density*) odpowiadająca w badaniu densytometrycznym T-score równemu lub mniejszemu od $-2,5$ odchylenia standardowego (SD, *standard deviation*) w porównaniu ze szczytową masą kostną. Obecnie niskie BMD stanowi jedno z kryteriów przy włączaniu leczenia, zaleca się natomiast



Prof. dr hab. n. med. Ewa Sewerynek, Zakład Zaburzeń Endokrynnych i Metabolizmu Kostnego, I Katedra Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Żeligowskiego 7/9, 90-752 Łódź, tel./faks: +48 42 639 31 27, e-mail: ewa.sewerynek@wp.pl

ocenę ryzyka złamań. Toczą się ponadto dyskusje nad wykorzystaniem kalkulatorów do oceny 10-letniego ryzyka złamań, uwzględniające inne istotne czynniki, poza BMD [1–5]. Celem leczenia osteoporozy jest bowiem zapobieganie powstawaniuiskoenergetycznych złamań kości oraz poprawa jakości życia pacjentów. Jak w każdej przewlekłej chorobie niezbędna jest prewencja, ze szczególnym uwzględnieniem zdrowego stylu życia, czyli zbilansowanej diety (z odpowiednim spożyciem wapnia), aktywności fizycznej oraz wyeliminowaniem lub znacznym ograniczeniem używek. Osoba, u której rozpoznano osteoporozę, wymaga również wdrożenia właściwego leczenia. Dobór leku powinien nie tylko uwzględniać przeciwwskazania, ale również preferencje pacjenta, gdyż leczenie osteoporozy jest długotrwałe, a bardzo często trwa do końca życia. Spośród dostępnych opcji terapeutycznych kluczową rolę odgrywają bisfosfoniany, leki o najlepiej poznanych właściwościach, których skuteczność terapeutyczna i bezpieczeństwo stosowania zostały potwierdzone w licznych badaniach klinicznych i z tego względu są zalecane jako leki pierwszego rzutu [6–13].

Mechanizm działania

Bisfosfoniany działają silnie antyresorpcyjnie poprzez hamowanie aktywności i indukcję apoptozy osteoklastów oraz pośrednio modulując aktywność osteoblastów [14]. Ich efekt działania wykorzystuje się w leczeniu wielu chorób, czyli osteoporozy pierwotnej i wielu form osteoporozy wtórnej, hiperkalcemii towarzyszącej chorobom nowotworowym, przerzutów nowotworów do kości, choroby Pageta, chorób szpiku kostnego — między innymi szpiczaka mnogiego. Bisfosfoniany wiążą się z wapniem hydroksyapatytu dzięki obecności grupy fosforanowej. Obecnie wyróżnia się dwa mechanizmy molekularne tłumaczące działanie bisfosfonianów na osteoklasty. Efekt działania tych leków jest zależny od budowy oraz położenia łańcucha bocznego (tab. I) [15]. Bisfosfoniany niezawierające grupy aminowej (tiludronian, etidronian, kłodronian) są metabolizowane przez osteoklasty i makrofagi do toksycznej formy analogu ATP (*adenosine-5'-triphosphate*) zawierającej metylen [16, 17]. Bisfosfoniany, które zawierają azot (aminobisfosfoniany: ibandronian, alendronian, pamidronian, risedronian, zolendronian), blokują szlak przemian mewalonianu, ograniczając w ten sposób prenylację małych białek GTP-azowych pełniących ważną funkcję w aktywności osteoklastów. W efekcie tych przemian dochodzi do ograniczenia aktywności i przyspieszonej apoptozy wymienionych komórek. Ponadto należący do tej właśnie grupy ibandronian dodatkowo hamuje

proces syntezy skwalenu. W hodowli mysich osteoblastów i osteocytów wymieniony bisfosfonian hamował indukcję apoptozy tych komórek [18].

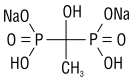
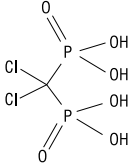
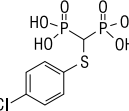
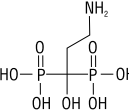
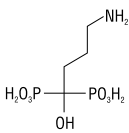
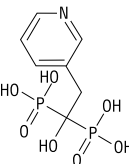
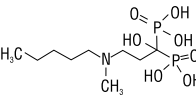
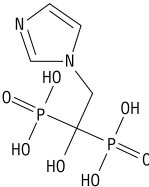
Ibandronian w formie doustnej

Kwas ibandronowy należy do bisfosfonianów trzeciej — najnowszej generacji. Wykazuje dużo silniejsze działanie antyresorpcyjne niż inny popularny na rynku bisfosfonian — alendronian. Większa siła działania ibandronianu w porównaniu z innymi bisfosfonianami umożliwia zastosowanie wydłużonych odstępów między dawkami, na przykład jeden miesiąc, jeden kwartał, przy zachowaniu skuteczności klinicznej. Skuteczność i bezpieczeństwo ibandronianu potwierdzono w dwóch dużych badaniach klinicznych: *Oral iBandronate Osteoporosis vertebral fracture trial In North America and Europe* (BONE) i *Monthly Oral iBandronate In LadiEs* (MOBILE) [19, 20]. W badaniu BONE 3-letniej obserwacji poddano 2946 kobiet z osteoporozą, nie mniej niż 5 lat po menopauzie, z BMD w przedziale od $-5,0$ do $-2,0$ SD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa oraz z przynajmniej jednym złamaniem kręgu w odcinku Th_4-L_4 . Pacjentki otrzymywały doustnie placebo lub jedną z form dawkowania ibandronianu: 2,5 mg/dobę albo 20 mg co drugi dzień (łącznie 12 dawek przez 3 miesiące). Po 3 latach częstość nowych złamań kręgow uległa znacznemu obniżeniu w grupach przyjmujących lek i wyniosła 4,7% w grupie stosującej terapię codzienną oraz 4,9% (lek co 48 h), w porównaniu z 9,6% (placebo). Wykazano redukcję względnego ryzyka (RR, *relative risk*) nowych złamań kręgow o 62% i 50%, odpowiednio dla dawki codziennej i przyjmowanej co drugi dzień. Ponadto również dla obu grup uzyskano znamienne mniejsze RR objawowych złamań kręgow (49% i 48% odpowiednio dla ibandronianu raz na dobę oraz co 48 h). Wyniki przeprowadzonej analizy *post-hoc* udowodniły, że codzienne przyjmowanie leku zmniejsza ryzyko złamań pozakręgowych o 69% w podgrupie pacjentów podwyższonego ryzyka (BMD szyjki kości udowej $T\text{-score} \leq 3,0$). W trakcie trwania badania ibandronian był dobrze tolerowany [19].

Monthly Oral iBandronate In LadiEs było randomizowanym, 2-letnim badaniem, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, porównującym efektywność podawanego doustnie ibandronianu z zastosowaniem różnych dawek (2,5 mg/d., 50 mg/mies., 100 mg/mies. lub 150 mg/mies.), w grupie 1609 kobiet z osteoporozą pomenopauzalną. Po 2 latach leczenia wykazano zbliżone efekty terapii ibandronianem podawanym raz dziennie (2,5 mg) w porównaniu z podawaniem raz w miesiącu (50 mg, 100 mg) oraz istotnie korzystniejsze efekty przy zastosowaniu dawki 150 mg w zakresie zwiększenia

Tabela I. Struktura biochemiczna i podział bisfosfonianów według potencjału antyresorpcyjnego

Table I. Biochemical structure and division of bisphosphonates according to antiresorptive potential

Generacja	Struktura chemiczna — łańcuch boczny	Bisfosfonian — wzór chemiczny	Lek	Potencjał antyresorpcyjny
I	Alkilowy		Etidronian	1
	Halogenkowy		Klodronian	10
II	Cykliczny		Tiludronian	10
	Cykliczny		Pamidronian	100
	Aminowy		Alendronian	100–1000
III	Piridynylowy Cykliczny		Risedronian	1000–10 000
	Cykliczny		Ibandronian	1000–10 000
	Cykliczny		Zolendronian	↑ 10 000

BMD w obrębie kręgosłupa lędźwiowego (wzrost odpowiednio o: 5,0%, 5,3%, 5,6% oraz 6,6%). Udowodniono ponadto istotny statystycznie przyrost BMD w obrębie całego biodra, szyjki oraz krętarza kości udowej we wszystkich grupach, z najkorzystniejszym efektem przy zastosowaniu leku w dawce 150 mg/miesiąc [20]. Ze względu na małą liczbę informacji odnośnie do

skuteczności działania ibandronianu w zapobieganiu i leczeniu osteoporozy u mężczyzn warto zwrócić uwagę na niedawno opublikowane dane z randomizowanego badania *The Study Researching Osteoporosis in Guys* (STRONG). Obiektem obserwacji była grupa 132 mężczyzn z pierwotnie niskim BMD i ze stwierdzonym hipogonadyzmem. Pacjenci przez 12 miesięcy

otrzymywali ibandronian doustnie 150 mg/miesiąc lub placebo. W grupie przyjmującej lek stwierdzono znamienne statystycznie wzrost BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (3,5 v. 0,9%; $p < 0,001$) oraz w biodrze (1,8 v. -0,3%; $p < 0,001$) [21].

Wyniki badań preferencji: *Bonviva Alendronate Trial in Osteoporosis* (BALTO I i II) [22], *PERSistence Study of Ibandronate verSus alendronaTe* (PERSIST) [23], *CURRENT* [24], *PRIOR* [25] wykazały, że pacjentki bardziej preferują leczenie ibandronianem w dawce 150 mg przyjmowanym raz w miesiącu niż częściej przyjmowanym alendronianem. Ten efekt można częściowo wytłumaczyć lepszą tolerancją rzadziej przyjmowanego leku. Ponadto roczna obserwacja w badaniu *Monthly Oral Therapy With Ibandronate For Osteoporosis Intervention* (MOTION) wykazała porównywalną skuteczność terapeutyczną przyjmowanego raz w miesiącu ibandronianu i alendronianu zażywanego raz w tygodniu. Przyrost BMD uzyskany po 12 miesiącach terapii odpowiednio dla ibandronianu i alendronianu wyniósł 5,1% i 5,8% w odcinku lędźwiowym kręgosłupa oraz 2,9% i 3,0% w biodrze. Obie formy leczenia były dobrze tolerowane przez pacjentki [26, 27].

Ibandronian w formie dożylniej

Badania przedkliniczne

Ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek (ARF, *acute renal failure*), na ogół wymaga się podawania większości bisfosfonianów w powolnych wlewach dożylnych. W kilku badaniach zaobserwowano, że po szybkiej iniekcji dożylniej lub zastosowaniu dużych dawek niektóre starsze bisfosfoniany mogą wywoływać ARF [28–30]. Jednak w przeciwieństwie do innych bisfosfonianów, ibandronian może być podawany w szybkim bolusie bez negatywnego wpływu na czynność nerek. Pfister i wsp. [31] badali nefrotoksyczne właściwości podawanego dożylnie ibandronianu i zoledronianu u szczurów przy zastosowaniu minimalnych dawek nefrotoksycznych obu związków. Gryzoniom aplikowano ibandronian w ilości 1 mg/kg lub zoledronian w dawce 1 oraz 3 mg/kg w sposób przerywany w odstępach 3-tygodniowych lub w pojedynczej dawce przez okres 25 tygodni. W przypadku ibandronianu efekt nefrotoksyczny był minimalny i niezależny od schematu podawania. Z kolei uszkodzenia nerek u szczurów, u których zastosowano zoledronian były zauważalne i bardziej nasilone w podgrupie z przerywanym schematem podawania [31]. Bezpieczeństwo ibandronianu pod kątem nefrotoksyczności oceniano również u pacjentów z przerzutami do kości i hiperkalcemią nowotworową w przebiegu raka piersi. Stosując 2-godzinne wlewy do 6 mg wymienionego leku, obserwowano niski odsetek ostrych

powikłań ze strony nerek [32]. Uzyskane dane były porównywalne z placebo [33–35], przy czym zastosowane dawki były dużo wyższe od podawanych obecnie w terapii osteoporozy. W innym projekcie powtarzane codziennie 4-miligramowe infuzje ibandronianu we wlewie 2-godzinnym przez 4 kolejne dni lub 6-miligramowe w godzinnym wlewie przez 3 kolejne dni w celu redukcji bólu kostnego u pacjentów z przerzutami do kości nie były związane z uszkodzeniami nerek [36]. Wyniki badań u zdrowych ochotników i pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości w przebiegu raka piersi lub szpiczaka mnogiego również potwierdziły, że aplikacja pojedynczych 15-minutowych infuzji 6 mg ibandronianu jest bezpieczna [37, 38]. W kolejnym badaniu również nie zaobserwowano powikłań ze strony nerek przy podawaniu szybkich iniekcji 2 lub 3 mg ibandronianu u pacjentów z przerzutami do układu kostnego [32, 33].

Badania kliniczne ibandronianu dożylnego

Thiébaud i wsp. [39] jako pierwsi badali efektywność dożylnego ibandronianu w leczeniu osteoporozy menopauzalnej. W zaplanowanym randomizowanym badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby wzięło udział 125 kobiet ze średnią wieku 64 lata. Pacjentki otrzymywały lek w dawkach 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg i 2 mg lub placebo co 3 miesiące. Dodatkowo każda z uczestniczek przyjmowała suplement wapnia. Po 12 miesiącach w grupach pacjentek przyjmujących lek wykazano przyrost BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa o 2,4%, 3,5%, 3,7% oraz 5,2% odpowiednio dla wzrastających dawek ibandronianu. Uzyskane wyniki były znamienne wyższe w porównaniu z grupą kontrolną: 0,5 mg ($p < 0,05$), 1 mg ($p < 0,005$), 2 mg ($p < 0,001$). W badaniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic wartości pomiędzy grupami otrzymującymi lek. W przeciwieństwie do kręgosłupa zmiany BMD szyjki kości udowej w przebiegu leczenia były porównywalne w grupach, jednak korzystny wpływ wzrastających dawek leku na bliższą nasadę kości udowej udało się wykazać dla jej pozostałych obszarów. Przyrost BMD o 1,8% i 2,9% w *total hip* oraz 2,7% i 4,2% w krętarzu uzyskano odpowiednio dla 1 i 2 mg zastosowanego leku. Dynamika stężeń markerów kostnych w trakcie trwania badania wydaje się potwierdzać korzystne działanie ibandronianu. Po miesiącu leczenia stężenia C-terminalnego telopeptydu kolagenu typu I (CTX, *C-terminal telopeptide of collagen type I*) oraz N-terminalnego telopeptydu kolagenu I (NTX) w moczu uległy zmniejszeniu o 33% (0,25 mg), 44% (0,5 mg), 57% (1 mg) oraz 66% (2 mg), ale stopniowo wzrastały do czasu kolejnej iniekcji. Ponadto, dla najwyższej z dawek (2 mg) wykazano znamienne i permanentny spadek tych markerów kostnych o 40% ($p < 0,005$). Mimo

obietujących rezultatów wspomniane badanie trwało zbyt krótko, a grupy liczyły zaledwie 25 pacjentek, co nie zapewniło odpowiedniej mocy statystycznej [39].

Ze względu na obiecujące rezultaty 12-miesięcznej obserwacji, wdrożono kolejny projekt, który miał za zadanie udowodnić efekt przeciwwłamaniowy dożylnego ibandronianu [40]. Do 3-letniego randomizowanego badania przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby (*Intravenous Fracture Study*) zakwalifikowano 2862 kobiety w wieku 55–76 lat z osteoporozą pomenopauzalną, spełniające następujące kryteria: wcześniej przebyte 1–4 złamania kręgow oraz T-score od –2,0 do –5,0 SD w przynajmniej jednym z kręgów lędźwiowych. Uczestniczki oprócz suplementu wapnia (500 mg/d.) i witaminy D₃ (400 j.m./d.) otrzymywały placebo albo ibandronian w dawce 0,5 mg lub 1 mg co 3 miesiące. Stosując obie dawki leku przez 3 lata, udało się uzyskać nieznamienne statystycznie wzrost BMD w kręgosłupie lędźwiowym, odpowiednio 2,9% i 4,0% w porównaniu z placebo. Podobny efekt stwierdzono w biodrze (*total hip*), czyli 2,3% i 3,6%. Stężenia markerów resorpcji kostnej również nie przedstawiały się korzystnie. Dokonując pomiarów przed kolejnymi wstrzyknięciami, wykazano 41,4- oraz 45-procentowy spadek stężenia tych substancji. Nie dziwi więc fakt uzyskania niewielkiego efektu przeciwwłamaniowego. Częstość nowych złamań po 3 latach leczenia wyniosła 10,7%, 8,7% oraz 9,2% odpowiednio dla grup otrzymujących placebo; 0,5 mg oraz 1 mg leku. Różnice były nieistotne statystycznie. Dokonując analizy *per-protocol*, udało się uzyskać 26-procentowy ($p = 0,0549$) spadek ryzyka złamań dla dawki leku 1 mg. Podobne dane uzyskano dla złamań pozakręgowych oraz biodra, jednak moc statystyczna badania nie pozwalała na wiarygodną analizę tych punktów końcowych [40]. Wyniki z omówionego poprzednio badania doprowadziły do wniosku, że osiągnięcie korzystnego efektu przeciwwłamaniowego wymaga zastosowania wyższej dawki leku. W 2-letnim badaniu *Intermittent Regimen intravenous Ibandronate Study* (IRIS) uczestniczyło 520 kobiet z osteoporozą po menopauzie, w wieku 55–75 lat. Chore otrzymywały placebo albo ibandronian w dawce 1 lub 2 mg dożylnie. Po pierwszym roku trwania badania u pacjentek stwierdzono istotny statystycznie wzrost BMD zarówno w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, czyli 5,0% i 2,8% w stosunku do –0,04%, jak i w bliższej nasadzie kości udowej, czyli 2,9% i 2,2 w stosunku do 0,6% dla obu zastosowanych dawek, odpowiednio 2 i 1 mg ibandronianu w stosunku do placebo. Zmiany stężeń markerów kostnych: CTX i osteokalcyny pozostawały w zgodności ze zmianami BMD. Leczenie było dobrze tolerowane. Zanotowano podobnie niewielką liczbę działań niepożądanych w grupie leczonej ibandronianem oraz placebo i, co najważniejsze, w zastosowanych

dawkach lek nie wykazywał toksyczności względem nerek. Czas trwania badania zaplanowano na 2 lata, ale z uwagi na niekorzystne wyniki 3-letniej obserwacji skuteczności przeciwwłamaniowej i wcześniej udowodnione założenia program leczenia zakończono po roku obserwacji [41].

W międzyczasie przeprowadzono kilka innych badań nad skutecznością i bezpieczeństwem dożylniej formy ibandronianu. Stakkestad i wsp. [42] badali efektywność tej formy terapii w grupie 629 kobiet w średnim wieku 54,75 roku i do 10 lat po menopauzie, u których wykluczono wcześniej osteoporozę. Badanie z randomizacją i zastosowaniem placebo oraz podwójnie ślepej próby, podobnie jak w przypadku badania IRIS, zostało zaplanowane na 2 lata. Zastosowane leczenie miało zapobiec osteoporozie. Kobiety otrzymywały lek w dawce 0,5 mg, 1 mg i 2 mg co 3 miesiące. Po roku leczenia w obu badanych lokalizacjach, odcinku lędźwiowym kręgosłupa i biodrze, stwierdzono znamienne wzrost BMD dla wszystkich dawek leku, przy czym efekt ten był zależny od stosowanej dawki. Również i w tym przypadku badania nie kontynuowano ze względu na opublikowanie danych z wyżej wspomnianego projektu Reckera i wsp. [40] o braku efektywności terapeutycznej ibandronianu w zbyt małej dawce: 0,5 mg i 1 mg.

Zespół Ringe'a i wsp. [43] w 3-letnim badaniu otwartym oceniali wpływ terapeutyczny dożylnego ibandronianu u pacjentów z osteoporozą postero- idową. Populacja liczyła 115 uczestników, którzy otrzymywali przynajmniej 7,5 mg prednizonu na dobę przez ostatnie dwa lata. Chorych otrzymujących suplementację wapnia (500 mg/d.) przydzielono do dwóch grup, z których jedna otrzymywała alfa-kalcidiol 1 mcg dziennie lub ibandronian w ilości 2 mg co 3 miesiące. U pacjentów leczonych bisfosfonianem wykazano znamienne statystycznie wzrost BMD o 13,3% w kręgosłupie oraz 5,2% w szyjce kości udowej w porównaniu z 2,6% oraz 1,9% przyrostu tego parametru w grupie otrzymującej terapię alternatywną. Mimo że punktem końcowym projektu nie była ocena efektu przeciwwłamaniowego, zaobserwowano wyraźnie niższą częstość złamań kręgow w grupie otrzymującej ibandronian względem alfa-kalcidiolu (8,6% v. 22,8%). Ponadto omawiane badanie po raz pierwszy udowodniło skuteczność dożylnych bisfosfonianów w zapobieganiu złamaniom u pacjentów z osteoporozą indukowaną steroidami. Chorzy otrzymujący ibandronian rzadziej odczuwali bóle pleców oraz stwierdzono u nich znamienne mniejszy spadek wzrostu [43]. Warto również wspomnieć o mniejszych badaniach klinicznych, których główne punkty końcowe stanowiły zmiany stężeń markerów kostnych. Christiansen i wsp. [44] zastosowali ibandronian u 73 kobiet po menopauzie bez stwierdzonej osteoporozy.

Pacjentki otrzymywały placebo lub lek w dawce 1 lub 2 mg 2-krotnie w odstępie 84 dni. Stężenia CTX w surowicy oraz osteokalcyny badano w 19 punktach czasowych. Po podaniu leku stężenie CTX spadało, aby osiągnąć najniższy punkt w 7. dniu po podaniu, a około 2 tygodni od iniekcji obserwowano jego stopniowy wzrost. Tuż przed ponownym podaniem leku jego stężenie było niższe o około 16 i 20% odpowiednio dla dawki 1 i 2 mg, do obserwowanego przed rozpoczęciem terapii. Wartości osteokalcyny w grupach otrzymujących lek charakteryzowały się powolnym spadkiem, przy czym jej najniższe stężenie (–35%) zanotowano po 5 miesiącach od rozpoczęcia badania. Autorzy projektu tłumaczą względnie krótki okres zahamowania resorpcji (CTX) względem kościotworzenia (osteokalcyna), jako przyczynę niepowodzenia 3-letniego projektu przeciwzłamaniowego zespołu Reckera [40], co może budzić pewne wątpliwości w obliczu późniejszych danych [44].

Kluczowym projektem dla rejestracji formy dożylniej ibandronianu jest z całą pewnością *A Study of Different Regimens of Intravenous Administration of Bonviva (Ibandronate) in Women With Post-Menopausal Osteoporosis (DIVA)*. Wspomniane badanie z randomizacją i podwójnie ślepą próbą miało wykazać podobną efektywność (*non-inferiority*) dożylnego ibandronianu do codziennej postaci doustnej. Do leczenia zakwalifikowano 1395 kobiet w wieku 55–80 lat, przynajmniej 5 lat po menopauzie z osteoporozą stwierdzoną na podstawie parametru T-score w odcinku lędźwiowym kręgosłupa poniżej –2,5 SD, ale nie niższym niż –5,0 SD. Pacjentki podzielono na 3 grupy otrzymujące ibandronian doustnie w dawce 2,5 mg/dobę oraz dożylnie 2 mg lub 3 mg odpowiednio co 2 i 3 miesiące. Wszystkim uczestniczkom zapewniono doustną suplementację preparatem wapnia (500 mg/d.) i witaminy D₃ (400 j.m./d.). Po 2 latach obserwacji forma dożylna ibandronianu nie tylko wykazała podobną (*non-inferior*), ale wręcz wyższą efektywność w leczeniu osteoporozy. Gęstość kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa wzrosła o 6,4%, 6,3% oraz 4,8% w grupach leczonych odpowiednio dawkami 3 i 2 mg dożylnie oraz 2,5 mg/dobę doustnie, przy czym efekt terapii dożylniej był znamienny ($p < 0,001$). Analogiczne wyniki uzyskano, porównując BMD w biodrze i krętarzu kości udowej ($p < 0,001$). Nie stwierdzono natomiast znaczących różnic BMD w obrębie szyjki kości udowej. Efektywność dawek dożylnych była podobna, a stwierdzone różnice nieznamiennie. We wszystkich grupach poddanych leczeniu uzyskano podobny istotny statystycznie spadek CTX od 53,4 do 59,9% [45]. W trakcie trwania obserwacji w podgrupie 109 kobiet przeprowadzono biopsję kostną w celu ilościowej analizy histomorfometrycznej. Na podstawie przebadanych 89 próbek i porównania z materiałem kontrolnym nie stwierdzono uszkodzeń

mikroarchitektury ani upośledzenia mineralizacji oraz kościotworzenia. Pobrany materiał wykazywał jedynie cechy spowolnienia remodelingu pod wpływem leczenia [46]. Badanie DIVA nie było pierwotnie zaplanowane, aby oceniać różnicę w efektywności przeciwzłamaniowej obu form terapii. Mimo że różnica w częstości wszystkich złamań po 2 latach badania była w grupach nieznamienna statystycznie, to w analizie *post-hoc* tego badania dokonanej przez zespół Sambrooka i wsp. [47] wykazano istotną, 43-procentową redukcję ryzyka złamań pozakręgowych ($p < 0,05$) w grupie przyjmującej bisfosfonian dożylnie w porównaniu z pacjentami stosującymi terapię doustną [47]. Metaanaliza wyników badań klinicznych III fazy skuteczności i bezpieczeństwa ibandronianu (BONE, MOBILE *Intravenous Fracture Study*, DIVA) wykazała efektywność przeciwzłamaniową zarówno formy doustnej w dawce 150 mg/miesiąc, jak i dożylniej (2 mg co 2 miesiące oraz 3 mg co 3 miesiące). U uczestniczek badań stosujących wymienione postacie leku wykazano prawie 30-procentowy spadek ryzyka złamań pozakręgowych oraz wszystkich złamań objawowych po 2 latach obserwacji [48]. Ze względu na fakt, że zdecydowana większość badań nad skutecznością ibandronianu, a w szczególności formy dożylniej, była przeprowadzana na populacjach żeńskich, na uwagę zasługuje projekt Lamy i wsp. [49]. Czternastu mężczyzn poddano 2-letniemu leczeniu otwartemu dożylnym ibandronianem w dawce 2 mg co 3 miesiące. Po zakończeniu obserwacji wykazano przyrost BMD we wszystkich badanych lokalizacjach: odcinku lędźwiowym kręgosłupa o 6,7% ($p < 0,001$), w krętarzu o 3,2% (nieistotne statystycznie) oraz w szyjce kości udowej 1,4% (nieistotne statystycznie). Stężenia markerów obrotu kostnego, czyli CTX i osteokalcyny, uległy zmniejszeniu do odpowiednio 30–45% i 30%. Uzyskane dane, choć obiecujące, są niewystarczające, by ocenić efektywność leczenia osteoporozy u mężczyzn ibandronianem w postaci dożylniej. Konieczne w tym celu jest zaplanowanie randomizowanego badania z podwójnie ślepą próbą [49]. Podejmuje się też próby terapii ibandronianem dożylnym u pacjentów po transplantacjach. Kaemmerer i wsp. [50] podawali ibandronian w dawce 2 mg co 3 miesiące 34 pacjentom po przeszczepieniu wątroby przez okres 12 miesięcy. W grupie otrzymującej lek wykazano istotnie niższą częstość nowych złamań oraz brak spadku BMD w porównaniu z grupą kontrolną [50].

Korzystny wpływ na zapobieganie utracie BMD i obniżenie częstości złamań uzyskał inny zespół [51], podając wymieniony bisfosfonian w tej samej dawce chorym po transplantacji serca. Po 12 miesiącach terapii częstość nowych złamań kręgow w grupie otrzymującej lek wyniosła 13% w porównaniu z 53% w grupie kontrolnej i była znamienne niższa [51].

Bezpieczeństwo i tolerancja

Ibandronian podawany dożylnie w odstępach 3-miesięcznych był na ogół dobrze tolerowany przez pacjentów. W 3-letnim badaniu efektywności przeciwłamaniowej leku [40] pacjenci zgłaszali działania niepożądane (AE, *adverse events*) w przeważającej większości o małym i średnim nasileniu, których częstość we wszystkich badanych grupach była porównywalna. Nieco częściej, co najmniej o 1%, w grupach otrzymujących lek zgłaszano: bóle mięśniowe, zapalenie zatok, astenię, dolegliwości ze strony kończyn oraz niepożądane reakcje po wstrzyknięciu. Łącznie 253 spośród 2862 uczestniczek zrezygnowało z leczenia ze względu na AE: w grupie stosującej 1 mg leku 105 oraz 77 i 71 otrzymujących odpowiednio 0,5 mg ibandronianu i placebo. Częstość działań niepożądanych związanych z terapią była wyższa u pacjentek otrzymujących lek i wynosiła 17% oraz 15% dla 1 mg i 0,5 mg ibandronianu w porównaniu z chorymi z grupy otrzymującej placebo, czyli 10%. W przeważającej większości były to bóle mięśniowe oraz reakcje odczynowe po iniekcji. Aż u 25% uczestniczek wystąpiły ciężkie działania niepożądane (SAE, *serious adverse events*), ale ich częstość we wszystkich grupach badanych była podobna: 23,2% (1 mg), 25,2% (0,5 mg) oraz 26,7% (placebo). Spośród wymienionych ciężkich zdarzeń niepożądanych zaledwie 5 (3 w grupie otrzymującej placebo) doświadczyło SAE potencjalnie związany z lekiem: udaru (grupa 1 mg), zaćmy (grupa 0,5 mg), zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zmian skórnych i nadciśnienia (grupa otrzymująca placebo). Dwadzieścia dziewięć (1%) pacjentek zmarło w trakcie trwania badania, ale żaden ze zgonów nie miał związku z leczeniem [40].

W badaniu IRIS [41], w którym stosowano nieco wyższe dawki ibandronianu, zaobserwowano dość wysoką, jednak podobną we wszystkich grupach częstość działań niepożądanych. Zarejestrowano ogółem 70%, 75% oraz 71% AE odpowiednio dla pacjentek stosujących lek w dawce 2 mg i 1 mg dożylnie oraz placebo. Do najczęściej zgłaszanych dolegliwości należały: bóle pleców i stawów, zapalenia górnych dróg oddechowych, objawy rzekomogrypowe oraz bóle głowy. Stwierdzono podwyższoną częstość występowania bólów stawów oraz gorączki u pacjentek otrzymujących aktywne leczenie. Z kolei AE związane z lekiem zaobserwowano u 19% (grupa 2 mg dożylnie), 20% (grupa 1 mg dożylnie) oraz 14% (grupa otrzymująca placebo). Różnice w częstości AE związanych z leczeniem pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie, choć utrzymywała się dodatnia tendencja, biorąc pod uwagę częstość występowania bólów kończyn, mięśni i stawów u pacjentek stosujących lek dożylnie w porównaniu z placebo. Wymienione objawy występowały najczęściej

krótko po podaniu leku i najprawdopodobniej były związane z reakcją ostrej fazy, którą obserwowano już wcześniej przy stosowaniu większych dawek dożylnych aminobisfosfonianów. Co ważne, większość tego typu reakcji występowała u uczestniczek tylko jeden raz, po pierwszym podaniu leku, przy czym nasilenie dolegliwości było łagodne lub umiarkowane i ustępowało w ciągu maksymalnie 7 dni od iniekcji. W badaniu Adami i wsp. [41] nie odnotowano żadnego SAE związanego z lekiem. Analizując wyniki oznaczeń biochemicznych, nie zaobserwowano cech toksyczności podawanego leku, w tym również dysfunkcji nerek. Z kolei rezygnacja z terapii pod wpływem objawów niepożądanych występowała częściej u chorych otrzymujących lek: 6%, 3% i 2% uczestniczek odmówiło kontynuacji leczenia kolejno w grupach stosujących lek w dawce 2 mg i 1 mg oraz placebo.

W trakcie 2-letniego badania DIVA [45] stwierdzono porównywalną częstość AE związanych z leczeniem oraz zdarzeń, które doprowadziły do przerwania leczenia we wszystkich badanych grupach. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem, podobnie jak w poprzednich badaniach, były bóle pleców oraz stawów. Dość częstym AE zgłaszanym przez pacjentki było zapalenie nosogardła. W trakcie trwania 2-letniej obserwacji nie odnotowano żadnego epizodu martwicy kości szczęk w żadnej z grup. Warto wspomnieć, że to działanie może stanowić istotny problem przy leczeniu bisfosfonianami podawanymi dożylnie, choć zdecydowanie częściej dotyczy to chorych z przerzutami do kości lub z hiperkalcemią nowotworową w przebiegu raka piersi lub szpiczaka mnogiego [52, 53]. W przeprowadzonym przez Abu-ID i wsp. [52] retrospektywnym badaniu stwierdzono zaledwie 7 przypadków martwicy kości szczęk u pacjentów stosujących w długotrwały sposób ibandronian doustnie lub dożylnie [52]. Równie niewielką częstość martwicy po ibandronianie wykazano w innym badaniu [53]. Do 2006 roku opisano zaledwie 2 przypadki tego powikłania po wymienionym leku, przy czym 1 pacjent stosował również długotrwale zoledronian [53].

W obliczu tych danych nasuwa się stwierdzenie, że ryzyko wystąpienia tego groźnego powikłania u pacjentów leczonych ibandronianem jest bardzo małe. Przed włączeniem terapii zaleca się pacjentom dokonać sanacji jamy ustnej i odradza się wykonywania większych zabiegów stomatologicznych, bez wyraźnej konieczności. W badaniu DIVA [45] częstość ciężkich działań niepożądanych była podobna we wszystkich grupach badanych i wyniosła odpowiednio: 14,4%, 16,3% oraz 13,2% kolejno dla dawki dożylniej 3 mg co 3 miesiące, 2 mg co 2 miesiące oraz doustnej 2,5 mg na dobę. Zano- towano łącznie 11 SAE, z czego 9 zakończyło się zgonami pacjentek. Podobny odsetek uczestniczek w grupach

rezygnował z wdrożonego leczenia (17–21%), w tym również ze względu na AE (9,8–11,7%). Podobnie jak w przypadku badania IRIS (kontrola–placebo) objawy rzekomogrypowe występowały częściej u pacjentek stosujących lek dożylnie, jednak częściej zgłaszano je w grupie stosującej dawkę 2 mg co 2 miesiące (15,6%) niż 3 mg co 3 miesiące (10%) oraz 2,5 mg/dobę doustnie (4,3%). Nasilenie tych objawów również było małe lub średnie i z reguły ustępowały one do 7 dni od iniekcji. Nie zanotowano żadnego przypadku ostrej niewydolności nerek w trakcie trwania badania, a częstości obniżenia parametrów nerkowych były porównywalne (21–23% uczestniczek) [45]. W ostatnich latach pojawiły się doniesienia o zwiększonym ryzyku wystąpienia migotania przedsionków u pacjentów długotrwale stosujących bisfosfoniany. Wyniki nielicznych badań dotyczących tego powikłania są nie do końca jednoznaczne [54, 55]. Na podstawie analizy danych z 4 badań klinicznych (BONE, *Intravenous Fracture Study*, MOBILE, DIVA) stwierdzono podobnie niską częstość, czyli poniżej 1%, migotania przedsionków, zarówno jako AE, jak i SAE u pacjentów stosujących ibandronian oraz placebo [56].

W analizie autorstwa Dermana i wsp. [57] oceniano wpływ zmiany leczenia z alendronianu podawanego doustnie raz w tygodniu na ibandronian podawany doustnie raz w miesiącu lub dożylnie raz na trzy miesiące, na częstość występowania zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. U 70% pacjentek, u których w trakcie leczenia alendronianem występowały zaburzenia gastryczne zaobserwowano zmniejszenie ich nasilenia i częstości występowania po włączeniu ibandronianu dożylnie raz na trzy miesiące lub doustnie raz w miesiącu. Po 10 miesiącach leczenia ibandronianem odsetek pacjentek zgłaszających poprawę w zakresie redukcji dolegliwości gastrycznych wynosił 90%.

Podsumowanie

Doustne bisfosfoniany mają ugruntowaną pozycję w leczeniu osteoporozy. Ich skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zostały poparte wynikami licznych badań klinicznych oraz obserwacjami płynącymi z ich wieloletniego stosowania u pacjentów na całym świecie [1–8]. Jednak zakres ich stosowania jest ograniczony z uwagi na niską biodostępność oraz ryzyko dalszego jej obniżenia na skutek interakcji z pokarmem lub innymi lekami, jak również powikłania i objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego [58–62]. Doustne przyjmowanie bisfosfonianów wymaga ścisłego przestrzegania zaleceń: pozostawiania na czczo po zażyciu tabletki oraz utrzymywania pozycji pionowej ciała przez dłuższy okres czasu, czemu może towarzyszyć

pewna niewygodność, co biorąc pod uwagę stan ogólny i preferencje często utrudnia akceptację leczenia przez chorego, a co za tym idzie, może pogarszać *compliance* i skuteczność kliniczną w realiach życia codziennego [63, 64]. Wydłużenie odstępu między dawkami do jednego tygodnia (alendronian) tylko częściowo spełniło oczekiwania; dalszym postępowaniem w drodze do optymalizacji terapii osteoporozy było wprowadzenie ibandronianu doustnie do podawania raz w miesiącu.

Do badania PRIOR zakwalifikowano pacjentki z osteoporozą lub osteopenią, które wcześniej przerwały leczenie innym bisfosfonianem doustnym. Uczestniczki miały możliwość wyboru spośród 2 form leczenia: dożylniej postaci ibandronianu podawanej co 3 miesiące oraz doustnej przyjmowanej raz w miesiącu i mogły zmienić pierwotnie wybrany lek na inny w trakcie badania. Zaobserwowano, że aż 82,9% uczestniczek, które wybrały formę dożylną ibandronianu pozostało przy pierwotnej opcji leczenia. Nieco mniejszy odsetek, czyli 69,7% pacjentek, pozostał przy pierwotnie obranej terapii doustnej [25].

Podawanie preparatu dożylnie niweluje ryzyko objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego oraz zwiększa *compliance* pacjenta najprawdopodobniej ze względu na rzadkie stosowanie oraz częsty kontakt pacjenta z ośrodkiem, w celu podania leku. Forma dożylna ibandronianu stanowi doskonały przykład takiego leczenia [25]. Lek podawany co 3 miesiące wymusza wizyty i, co ważne, zapewnia pacjentowi częsty kontakt z lekarzem, którego rolą jest motywacja chorego, aby kontynuował terapię, pod warunkiem, że nie występują działania niepożądane, które wiązałyby się z koniecznością zmiany leczenia. Bardzo ważna jest wizyta po pierwszym podaniu leku ze względu na często występujące objawy rzekomogrypowe. Chory musi być poinformowany o niewielkim ryzyku ich nawrotu przy kolejnych aplikacjach. Ponadto, ze względu na doskonałą biodostępność jest lekiem wskazanym do podawania pacjentom ze złamaniami z uwagi na jej lepszy efekt przeciwlamaniowy. Zarówno doustna, jak i dożylna postać ibandronianu mają udowodnioną skuteczność przeciwlamaniową oraz ze względu na rzadsze odstępy przyjmowania nie zmuszają do zmiany trybu życia chorego. Wyniki omawianych wcześniej badań BALTO I i II, CURRENT, PERSIST oraz PRIOR jednoznacznie pokazują, że pacjenci częściej wybierają formę doustną ibandronianu raz w miesiącu niż leków z tej samej grupy podawanych codziennie lub raz w tygodniu.

Reasumując, obie formy ibandronianu — doustna i dożylna, stanowią dobrą alternatywę w leczeniu osteoporozy, szczególnie dla pacjentów, którzy nie chcą lub nie mogą przyjmować innych bisfosfonianów. Zaletą podawania dożylnego ibandronianu jest pełna

biodostępność i wysoka skumulowana roczna dawka leku wynosząca 12 mg (ACE, *annual cumulative exposure*), krótki czas iniekcji i dość długa, 3-miesięczna przerwa pomiędzy podaniami co jednocześnie nie utrudnia chorym codziennej aktywności oraz zapewnia relatywnie częsty kontakt z ośrodkiem leczenia oraz z lekarzem. Dodatkowo dobra tolerancja leku i skuteczność w postaci zmniejszonego ryzyka złamań w znaczny sposób może wpłynąć na jakość życia chorych, co stanowi kluczowe elementy w terapii osteoporozy. Dożylna droga podawania ibandronianu powinna być rozważona w przypadku stwierdzenia u pacjenta chorób przewodu pokarmowego, nietolerancji leczenia doustnymi bisfosfonianami, braku możliwości przestrzegania zasad przyjmowania doustnych bisfosfonianów przez pacjenta oraz profilaktyki wtórnej złamań osteoporotycznych.

Piśmiennictwo

- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H i wsp. Development and use of FRAX in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010; 21 (supl. 2): S407–413.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A i wsp. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 385–397.
- Nguyen ND, Frost SA, Center JR i wsp. Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1431–1444.
- Pluskiewicz W, Adamczyk P, Franek E i wsp. Ten-year probability of osteoporotic fracture in 2012 Polish women assessed by FRAX and nomogram by Nguyen et al. Conformity between methods and their clinical utility. *Bone* 2010; 46: 1661–1667.
- Franek E, Wichrowska H, Gozdowski D i wsp. WHO fracture risk calculator (FRAX) in the assessment of obese patients with osteoporosis. *Endokrynol Pol* 2009; 60: 82–87.
- Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA i wsp. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Osteoporos Int* 1999; 9: 461–468.
- Black DM, Thompson DE, Bajer DC i wsp. For FIT Research Group. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118–4124.
- Cranney A, Wells G, Wilian A i wsp. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocrine Res* 2002; 23: 508–516.
- Chesnut III CH, McClung MR, Ensrud K i wsp. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: Effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J Med* 1995; 99: 144–152.
- Orwoll E, Ettinger M, Weiss S i wsp. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 604–610.
- Adachi JD, Saag KG, Delmas PD i wsp. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 202–211.
- Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G i wsp. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. *Aging* 2000; 12: 1–12.
- Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL i wsp. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risendronate 35 mg in women with postmenopausal: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 141–151.
- Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998; 19: 80–100.
- Sewerynek E, Stuss M. Bisphosphonates and the risk of atrial fibrillation. *Endokrynol Pol* 2011; 62: 107–110.
- Frith JC, Monkkenon J, Blackburn GM i wsp. Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosine 5'-(β , γ -dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells *in vitro*. *J Bone Min Res* 1997; 12: 1358–1367.
- Lehenkari PP, Kellinsalmi M, Napankangas JP i wsp. Further insight into mechanism of action of clodronate: inhibition of mitochondrial ADP/ATP translocase by a non-hydrolyzable, adenine-containing metabolite. *Mol Pharmacol* 2002; 61: 1255–1262.
- Fujikawa Y, Sabokbar A, Neale SD i wsp. The effect of macrophage-colony stimulating factor and other humoral factors (interleukin-1, -3, -6, and -11, tumor necrosis factor- β , and granulocyte macrophage-colony stimulating factor) on human osteoclast formation from circulating cells. *Bone* 2001; 28: 261–267.
- Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C i wsp. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1241–1249.
- Reginster JY, Adami S, Lakatos P i wsp. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 654–661.
- Orwoll ES, Binkley NC, Lewiecki EM i wsp. Efficacy and safety of monthly ibandronate in men with low bone density. *Bone* 2010; 46: 970–976.
- Emkey R, Koltun W, Beusterien K i wsp. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Bonviva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1895–903.
- Cooper A, Drake J, Brankin E i wsp. Treatment persistence with one-monthly ibandronate and patients support vs once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 896–905.
- Derman R, Sydney LB, Kohles J i wsp. Improved satisfaction with monthly ibandronate in women previously receiving weekly bisphosphonates. *Obstet Gynecol* 2007; 109 (supl. 4): 111–112S.
- Lewiecki EM, Babbitt AM, Piziak VK i wsp. Adherence to and gastrointestinal tolerability of monthly oral or quarterly intravenous ibandronate therapy in women with previous intolerance to oral bisphosphonates: a 12-month, open-label, prospective evaluation. *Clin Ther* 2008; 30: 605–621.
- Emkey R, Delmas PD, Bolognese M i wsp. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate (150 mg) and once-weekly oral alendronate (70 mg): additional results from the Monthly Oral Therapy With Ibandronate For Osteoporosis Intervention (MOTION) study. *Clin Ther* 2009; 31: 751–761.
- Miller PD, Epstein S, Sedarati F i wsp. Once-monthly oral ibandronate compared with weekly oral alendronate in postmenopausal osteoporosis: results from the head-to-head MOTION study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 207–213.
- Bounameaux HM, Schifferli J, Montani JP i wsp. Renal failure associated with intravenous diphosphonates. *Lancet* 1983; 1: 471.
- Dumon JC, Magritte A, Body JJ. Efficacy and safety of the bisphosphonate tiludronate for the treatment of tumor-associated hypercalcemia. *Bone Miner* 1991; 15: 257–266.
- O'Sullivan TL, Akbari A, Cadnapaphornchai P. Acute renal failure associated with the administration of parenteral etidronate. *Ren Fail* 1994; 16: 767–773.
- Pfister T, Atzpodien E, Baus F. The renal effects of minimally nephrotoxic doses of ibandronate and zoledronate following single and intermittent intravenous administration in rats. *Toxicology* 2003; 191: 159–167.
- Pecherstorfer M, Steinhauer EU, Rizzoli R i wsp. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a randomized multicentric comparison to pamidronate. *Support Care Cancer* 2003; 11: 539–547.
- Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR i wsp. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2003; 14: 1399–1405.
- Body JJ, Diel IJ, Tripathy D i wsp. Intravenous ibandronate does not affect time to renal function deterioration in patients with skeletal metastases from breast cancer: phase III trial results. *Eur J Cancer Care* 2006; 15: 299–302.
- Lyubimova NV, Kushlinsky NE, Lichinitser M. Long-term treatment with intravenous ibandronate does not effect renal function in breast cancer patients with metastatic bone disease. *Support Care Cancer* 2003; 11: 416 [abstract A–107].
- Pecherstorfer M, Diel IJ. Rapid administration of ibandronate does not affect renal functioning: evidence from clinical studies in metastatic bone disease and hypercalcaemia of malignancy. *Support Care Cancer* 2004; 12: 877–881.
- Body JJ, Lichinitser M, Andreeva N i wsp. Safety of an intravenous (*i.v.*) dose of ibandronate followed by daily oral dosing in metastatic bone disease: Results of an open-label study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 60S.
- Neugebauer G, Koehler W, Akinkunmi L i wsp. Influence of peak ibandronic acid concentrations after 6 mg *i.v.* administration with shortened infusion time (15 and 30 minutes) on renal safety in man. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 122A [abstract 486].
- Thiébaud D, Burckhardt P, Kriegbaum H i wsp. Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1997; 103: 298–307.
- Recker RR, Stakkestad J, Chesnut C i wsp. Insufficiently dosed intravenous ibandronate injections are associated with suboptimal antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2004; 34: 890–899.

41. Adami S, Felsenberg D, Christiansen C i wsp. Efficacy and safety of ibandronate given by intravenous injection once every 3 months. *Bone* 2004; 34: 881–889.
42. Stakkestad JA, Benevolenskaya LI, Stepan JJ i wsp. Intravenous ibandronate injections given every three months: a new treatment option to prevent bone loss in postmenopausal women. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 969–975.
43. Ringe JD, Dorst A, Faber H i wsp. Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study. *Osteoporos Int* 2003; 14: 801–807.
44. Christiansen C, Tanko LB, Warming L i wsp. Dose dependent effects on bone resorption and formation of intermittently administered intravenous ibandronate. *Osteoporos Int* 2003; 14: 609–613.
45. Eisman JA, Civitelli R, Adami S i wsp. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from DIVA Study. *J Rheumatol* 2008; 35: 488–497.
46. Recker EE, Ste-Marie LG, Langdahl B i wsp. Effects of intermittent intravenous ibandronate injections on bone quality and micro-architecture in women with postmenopausal osteoporosis: the DIVA study. *Bone* 2010; 46: 660–665.
47. Sambrook P, Cranney A, Adachi JD. Risk reduction of non-vertebral fractures with intravenous ibandronate: post-hoc analysis from DIVA. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 599–604.
48. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 237–45.
49. Lamy O, Sandini L, Pache I i wsp. Intravenous ibandronate in men with osteoporosis: An open pilot study over 2 years. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 728–732.
50. Kaemmerer D, Lehmann G, Wolf G i wsp. Treatment of osteoporosis after liver transplantation with ibandronate. *Transpl Int* 2010; 23: 753–759.
51. Fahrleitner-Pammer A, Piswanger-Soelkner JC, Pieber TR i wsp. Ibandronate prevents bone loss and reduces vertebral fracture risk in male cardiac transplant patients: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1335–1344.
52. Abu-ID M, Warnke PH, Gottschalk J i wsp. "Bis-phossy jaws" — high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Cran-Maxillofac Surg* 2008; 36: 95–103.
53. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic Review: Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. *Annals of Internal Med* 2006; 144: 753–761.
54. Bhuriya R, Singh M, Molnar J i wsp. Bisphosphonate use in women and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2010; 142: 213–217.
55. Mak A, Cheung MW, Ho RC i wsp. Bisphosphonates and atrial fibrillation: Bayesian meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *BMC Musculoskelet Disord* 2009; 10: 113–126.
56. Lewiecki ME, Cooper C, Thompson E. Ibandronate does not increase risk of atrial fibrillation in analysis of pivotal clinical trials. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 821–826.
57. Derman R, Kohles JD, Babbitt A. Gastrointestinal tolerability with ibandronate after previous weekly bisphosphonate treatment. *Clin Interv Aging* 2009; 4: 357–365.
58. deGroen PC, Lubbe DE, Hirsch LJ i wsp. Esophagitis associated with the use of alendronate. *NEJM* 1996; 335: 1016–1021.
59. Ettinger B, Pressman A, Schein J. Clinic visits and hospital admissions for care of acid-related upper gastrointestinal disorders in women using alendronate for osteoporosis. *Am J Manag Care* 1998; 4: 1377–1382.
60. Graham DY, Malaty HM. Alendronate gastric ulcers. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 515–519.
61. Lanza FL, Hunt RH, Thomson AB i wsp. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology* 2000; 119: 631–638.
62. Lanza FL, Rack MF, Li Z i wsp. Placebo-controlled, randomized, evaluator-blinded endoscopy study of risedronate vs aspirin in healthy postmenopausal women. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1663–1670.
63. Sewerynek E, Dabrowska K, Skowrońska-Jóźwiak E i wsp. Compliance with alendronate 10 treatment in elderly women with postmenopausal osteoporosis. *Endokrynol Pol* 2009; 60: 76–81.
64. Sewerynek E. Wpływ współpracy lekarza z pacjentem na efektywność leczenia osteoporozy. *Terapia* 2006; 3: 43–46.



Terapia hormonalna w osteoporozie

The role of hormonal therapy in osteoporosis

Wanda Horst-Sikorska, Anna Wawrzyniak

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2011; 62 (1): 61–64

Streszczenie

W społeczeństwach rozwiniętych na okres po menopauzie przypada 1/3 długości życia kobiety. Występujący w tym czasie deficyt estrogenów istotnie wpływa na przebieg wielu procesów metabolicznych, przyczyniając się do rozwoju chorób, a w konsekwencji pogorszenia jakości życia. Do tkanek estrogenozależnych należą między innymi kości. Brak ochronnego wpływu estrogenów prowadzi do przesunięcia dynamicznej równowagi przemian kostnych w kierunku resorpcji, przez co zmniejsza się masa kostna, pogorsza się jej jakość i zwiększa ryzyko niskoenergetycznych złamań. W ostatnich latach poglądy na temat stosowania estrogenowo-gestagennej terapii hormonalnej stały się bardzo kontrowersyjne. Wyniki licznych badań klinicznych nie są jednoznaczne, a argumenty zarówno za, jak i przeciw często podyktowane emocjami. Potwierdzono, że terapia hormonalna zapobiega pogarszaniu jakości kości i wpływa ochronnie na kość, zmniejszając ryzyko złamań osteoporotycznych. Racjonalna analiza korzyści w stosunku do ryzyka oraz wnikliwa ocena stanu zdrowia pacjentek umożliwiają optymalny wybór terapii. Indywidualizacja w doborze leków zmniejszających ryzyko złamań pozwala na skorzystanie z dostępnych dobrodziejstw terapii hormonalnej z równoczesnym zachowaniem jej bezpieczeństwa.

(Endokrynol Pol 2011; 62 (zeszyt edukacyjny II): 19–22)

Słowa kluczowe: osteoporoza, terapia hormonalna, korzyści, zagrożenia

Abstract

In developed societies, the post-menopausal period covers approximately one third of a woman's life. The deficit of oestrogens observed during the post-menopausal period significantly affects the course of many metabolic processes, causing a number of diseases and in consequence diminishing quality of life. Among others, bones belong to oestrogen-dependent tissues. The deficit of the protective influence of oestrogens compromises the dynamic balance of the bone transformation process towards resorption, thus reducing bone mass and quality, while increasing the risk of low-energy fractures. In recent years, differing views on the application of oestrogen/gestagen therapy have reached the level of controversy. The results of numerous clinical studies are far from unequivocal, with the whole subject one of heated debate. It has been confirmed that hormonal therapy prevents bone quality deterioration, while opening a protective umbrella around the bone, reducing the risk of osteoporotic fractures. A rational approach to weighing possible advantages against possible risks and a thorough evaluation of a patient's health condition allows for optimal therapy selection.

(Pol J Endocrinol 2011; 62 (education supplement II): 19–22)

Key words: osteoporosis, hormone replacement therapy, benefits, risk factors

Wstęp

Okres przekwitania, czyli klimakterium, jest czasem, który upływa pomiędzy końcem okresu reprodukcyjnego a początkiem starzenia. Menopauza — ostatnia miesiączka w życiu kobiety — przypada obecnie około 50. roku życia (w Polsce 51,2 rż.) [1]. Po tym okresie dochodzi do zmian w organizmie związanych z wygasaniem funkcji jajników wydzielających hormony płciowe. W następstwie stężenie estrogenów, a szczególnie 17 beta-estradiolu i estriolu, bardzo szybko spada. Głównym estrogenem staje się estron, który powstaje nadal dzięki obecności enzymu aromatazy w tkance tłuszczowej. Zmiany hormonalne

są przyczyną wielu niepożądanych objawów, takich jak objawy naczynioruchowe (uderzenia gorąca i nagle zaczerwienienie twarzy), wahania ciśnienia tętniczego, obniżenie nastroju i bezsenność. Zmiany metaboliczne dotyczą między innymi przemian węglowodanów i lipidów. Stwierdza się częściej hiperinsulinizm z nieprawidłową tolerancją glukozy ujawnioną w mechanizmie insulinooporności. Zaburzenia lipidowe polegają na podniesieniu stężenia cholesterolu, zwłaszcza frakcji LDL, wzroście syntezy lipoproteiny (Lp-a) oraz triglicerydów, przy jednoczesnym zmniejszeniu stężenia cholesterolu frakcji HDL, apolipoproteiny A1 i syntezy receptorów dla LDL. Obserwuje się pogorszenie jakości skóry i włosów



Prof. dr hab. med. Wanda Horst-Sikorska, Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny,
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel.: +48 61 869 11 44, faks: +48 61 869 11 43, e-mail: kmr@ump.edu.pl

(zespół suchości) oraz spadek libido. Dochodzi do zaburzenia metabolizmu kostnego w postaci zwiększenia puli linii komórek dojrzewających w kierunku osteoklastów z jednoczesnym wzrostem ich aktywności przy zmniejszeniu intensywności dojrzewania i przeżycia osteoblastów, co przekłada się na przesunięcie równowagi w kierunku zwiększonej resorpcji kostnej. Zmiany tempa przemian kostnych z następową utratą masy [obniżenia mineralnej gęstości kości (BMD, *bone mineral density*)] i pogorszenia jej jakości doprowadzają często do wystąpienia osteoporozy.

Na świecie liczba kobiet w wieku około- i pomenopauzalnym przekracza 700 milionów. Stale postępujące starzenie się społeczeństw rozwiniętych i nadumieralność mężczyzn niepodważalnie uwidoczniają, że problemy zdrowotne kobiet wraz z ich konsekwencjami ekonomicznymi i społecznymi będą narastały. W Polsce żyje około 6 milionów kobiet po menopauzie, z których większość jest aktywna zawodowo. Warto zauważyć, że przy obecnej średniej długości życia kobiet na okres po menopauzie przypada około 1/3 ich życia.

Od lat poszukiwano sposobu na opóźnienie procesów starzenia i przedłużenie życia. Substytucja hormonalna skierowana do kobiet w okresie po menopauzie wydawała się panaceum na dolegliwości charakterystyczne dla tego czasu. Wstępne wyniki były bardzo obiecujące. Po zastosowaniu zastępczej terapii hormonalnej ustępowały objawy wypadowe, poprawiał się komfort życia, a obserwacje kliniczne były optymistyczne. Działaniem środowiska hormonalnego tłumaczono opóźnione u kobiet o około jedną dekadę w porównaniu z mężczyznami występowanie choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego. Znajomość protekcyjnego wpływu estrogenów na układ krążenia w okresie reprodukcyjnym rozbudziła nadzieje na podobny efekt substytucji hormonalnej po menopauzie. Udowodniono ochronny wpływ estrogenów na ścianę naczyń, funkcję śródbłoka, profil lipidowy, metabolizm węglowodanów, układ krzepnięcia i fibrynolizy. Zgodnie z teoretycznymi przesłankami o roli estrogenów w regulacji metabolizmu po zastosowaniu terapii hormonalnej spodziewano się pobudzenia syntezy czynników rozkurczowych w ścianie naczyniowej (zwiększenie uwalniania tlenu azotu i prostacykliny), hamowania rozrostu mięśniówki gładkiej tętnic wieńcowych, blokowania kanału wapniowego. W wielu badaniach z tego czasu obserwowano korzystny wpływ terapii hormonalnej na choroby układu krążenia: zapobieganie miażdżycy, zapobieganie skurczom naczyń krwionośnych, redukcję wolnych rodników, hamowanie procesów zapalnych, normalizację ciśnienia tętniczego, skuteczność w pierwotnej prewencji miażdżycy po podawaniu samych estrogenów [2–4].

Badanie *The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study* (HERS), z udziałem 2763 kobiet w różnym czasie od menopauzy, dostarczyło danych wskazujących na ryzyko związane z terapią hormonalną. Należy podkreślić, że grupa badana była niejednorodna, wśród uczestniczek występowały nadwaga, przebyte łagodne zmiany w piersiach, a część była aktywnymi palaczkami. Do analizy włączano także kobiety, u których od menopauzy upłynęło nawet ponad 10 lat. W badaniu HERS wykazano wzrost ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych. Stwierdzono, że ryzyko to jest większe w pierwszym roku leczenia, przy stosowaniu większych dawek estrogenów i łącznej terapii estrogenowo-gestagennej.

Obserwacje te spowodowały, że zaczęto dostrzegać zagrożenia terapii hormonalnej. Obawy zwiększyły się jeszcze bardziej po ogłoszeniu wyników badania *Women Health Initiative Study* (WHI), którego ramię estrogenowo-gestagenne przerwano przed czasem z powodu większej liczby incydentów kardiologicznych. Dodatkowe argumenty przeciw terapii hormonalnej wypływały z badań, w których stwierdzono wzrost ryzyka zachorowania na raki piersi, jajników i pęcherzyka żółciowego u kobiet stosujących długotrwale (ponad 5 lat) estrogenno-gestagenną terapię zastępczą. Dane z lat 2002–2008 wskazywały wśród kobiet stosujących terapię hormonalną kolejno na wzrost ryzyka: choroby niedokrwiennej serca, choroby zatorowo-zakrzepowej, choroby Alzheimera oraz udarów mózgu. Dalsze badania nad wpływem terapii hormonalnej na choroby układu krążenia nie potwierdzały pozytywnych wyników wcześniejszych obserwacji (badania WAVE, CARS, PHASE, ERA, ESPRIT).

Rezultaty powyższych analiz właściwie przekreślały celowość stosowania terapii hormonalnej. Biorąc pod uwagę wszystkie informacje, kolejne zespoły ekspertów cofały rekomendacje dotyczące tego leczenia, a Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) wpisała estrogeny na listę karcynogenów. Utrzymano jedyne wskazanie do stosowania terapii hormonalnej w celu łagodzenia objawów wypadowych, przy jednoczesnym zastrzeżeniu, że czas przyjmowania powinien być „jak najkrótszy”, a dawki hormonów „jak najmniejsze” [5].

Zaczęły się jednak pojawiać wątpliwości. W badaniu HERS wykazano wprawdzie w pierwszym roku stosowania terapii hormonalnej zwiększenie częstości incydentów wieńcowych, ale ten wynik mógł zależeć od charakterystyki badanej grupy. Terapię hormonalną rozpoczynano u kobiet z rozpoznaną już wcześniej chorobą niedokrwinną serca (zatem była to próba stosowania terapii hormonalnej jako prewencji wtórnej), z przebytymi zapaleniami żył głębokich i bardzo późno (nawet 10 lat) po menopauzie.

Jednocześnie udowodniono, że w prewencji pierwotnej terapia hormonalna, zwłaszcza stosowana przezskórnie, wywiera korzystny efekt i nie zwiększa ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Ważnym punktem w dyskusji nad wartością tego leczenia był głos głównego badacza WHI, który ukazał się pod znaczącym tytułem „NIH and WHI time for a mea culpa...”, wskazując, że wyniki badania w dużej części należy oceniać krytycznie, a wcześniejsza interpretacja wydaje się zbyt uproszczona. Zastrzeżenia budzi szczególnie dobór badanej grupy — duże różnice wiekowe, czas wprowadzania terapii hormonalnej, większa od obecnie rekomendowanych dawka stosowanych estrogenów przy jednoczesnym podawaniu niezalecanej obecnie pochodnej medroksyprogesteronu [6, 7].

Wśród badanych 26 000 kobiet, u których stwierdzono wzrost ryzyka zawału serca, nie wykazano przy tym jednak konieczności interwencji kardiologicznej (pomostowanie aortalno-wieńcowe, angioplastyka wieńcowa) oraz zwiększonego ryzyka zgonu. Pomimo tego badanie WHI ukończono przed czasem. Jednocześnie w kontynuowanym i ukończonym badaniu, w grupie kobiet leczonych samymi estrogenami (pacjentki po histerektomii), nie stwierdzano zwiększenia częstości zawałów serca ani wzrostu ryzyka raka piersi.

Przegląd badań dotyczących wzrostu ryzyka udaru mózgu u kobiet stosujących terapię hormonalną wskazał, że efektu tego nie obserwuje się u kobiet przed 60. rokiem życia [8]. Z kolei ostatnio opublikowane badanie dowiodło, że kobiety stosujące doustną terapię hormonalną uzyskiwały korzyść w postaci redukcji łącznego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego [9].

Zastosowanie terapii hormonalnej budzi wiele emocji. Argumenty zarówno zwolenników, jak i przeciwników często nie mają charakteru merytorycznego, a są podyktowane emocjami. Negatywne następstwa leczenia można wiązać z kilkoma czynnikami. Podawane w przeszłości dawki estrogenów były duże, dołączane gestageny pochodziły z grupy medroksyprogesteronu, czas rozpoczęcia leczenia był zbyt odległy od menopauzy, a u uczestniczek badań występowało wiele innych czynników, które powinny wykluczać je z terapii, np. przebyte zakrzepowe zapalenia żył lub dodatni wywiad w kierunku patologii piersi.

Racjonalne rozważenie argumentów za i przeciw oraz indywidualne spojrzenie na pacjentki umożliwia optymalny wybór leczenia pozwalający na skorzystanie z dostępnych dobrodziejstw terapii hormonalnej z równoczesnym zachowaniem bezpieczeństwa jej zastosowania. Nowe perspektywy wiążą się z badaniami z dziedzin nauk podstawowych. Już obecnie można na podstawie analizy molekularnej identyfikować kobiety, które stosując terapię hormonalną, odniosą większą ko-

rzyść lub odwrotnie — wiążące się z nią ryzyko będzie u nich większe [10].

Według aktualnej wiedzy największą korzyść mogą odnieść kobiety, u których terapię hormonalną rozpoczyna się wcześniej, już w okresie okołomenopauzalnym, ze względu na większą wrażliwość receptorów estrogenowych. Okres ten zbiega się z czasem pojawienia się objawów wypadowych. Korzystny wpływ na profil lipidowy przeważa w tym czasie nad zwiększonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym. U osób z młodszych grup wiekowych (50–59 lat) terapia hormonalna zmniejsza ryzyko rozwoju choroby niedokrwiennej serca i śmiertelność ogólną. W systemowej terapii hormonalnej u chorych po histerektomii zaleca się stosowanie jedynie preparatów zawierających 17 beta-estradiol, a u kobiet z zachowaną macicą także odpowiednio dobranego progestagenu z grupy nortestosteronu.

Zaleca się terapię estrogenowo-progestagenową niskodawkową.

Obecnie do podstawowych wskazań rozpoczęcia terapii hormonalnej należy potrzeba poprawy jakości życia po menopauzie. Jej stosowanie zaleca się w przypadku umiarkowanych i nasilonych objawów wypadowych oraz związanych z nimi zaburzeń snu. Nie zaleca się jej natomiast u kobiet po 65. roku życia. Jednak nawet później rozpoczęta terapia hormonalna wpływa przeciwnie — [11].

Potwierdzeniem takiej strategii postępowania są wnioski z 30 metaanaliz dotyczących łącznie 26 708 kobiet oraz danych zbieranych z 19 randomizowanych badań od 1966 do 2008 roku, którymi objęto 16 000 kobiet. Według tych danych terapia hormonalna redukuje śmiertelność w grupie młodszych kobiet (do 60. rż.), korzystnie wpływa nie tylko na długość, ale także jakość życia w każdym wieku [12–16].

Do bezwzględnych przeciwwskazań do zastosowania terapii estrogenowo-gestagennej należą rak piersi i endometrium, niewydolność wątroby, otoskleroza oraz czynna choroba zakrzepowo-zatorowa. Przeciwwskazania względne obejmują rodzinny wywiad onkologiczny dotyczący raka endometrium i piersi, niewyjaśnione krwawienia z dróg rodnych oraz wcześniejsze epizody choroby zatorowo-zakrzepowej.

Do najpoważniejszych działań niepożądanych terapii hormonalnej należy zwiększenie zagrożenia powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi. Ryzyko to jest mniejsze dzięki zastosowaniu przezskórnej drogi podania i terapii niskodawkowej. Należy przy tym pamiętać, że powikłania zatorowo-zakrzepowe nie dotyczą jedynie terapii hormonalnej, ale występują także przy doustnej antykoncepcji i stosowaniu leków z grupy swoistych modulatorów receptora estrogenowego (SERM, *selective estrogen receptor modulators*).

Zarówno terapia hormonalna, jak i leki z grupy SERM poprawiają wielkość masy kostnej i zmniejszają ryzyko złamańiskoenergetycznych w przebiegu osteoporozy okołomenopauzalnej [17].

Deficyt estrogenów zwiększa obrót kostny, prowadzi do wzrostu liczby osteoklastów i utraty masy kostnej. Estrogeny hamują proces resorpcji kości i w ten sposób przeciwdziałają jej utracie. Mechanizm ich działania polega na hamowaniu poszczególnych etapów osteoklastogenezy (rekrutacja, różnicowanie, fuzja i aktywacja). Zmniejszają produkcję cytokin proresorpcyjnych. Estrogeny przesuwają równowagę między syntezą a resorpcją kości w kierunku anabolicznym, wpływając na apoptozę osteoklastów, a w dojrzałych osteoblastach — na hamowanie produkcji enzymów lizosomalnych. Protekcyjne oddziaływanie na kość odbywa się za także za pośrednictwem osteoprotegeryny (OPG, *osteoprotegerin*) poprzez zwiększenie pod wpływem estrogenów ekspresji genu dla OPG.

Ochrona przed osteoporotycznymi złamaniami zmniejsza ryzyko następcej niepełnosprawności oraz przedwczesnych zgonów. Ma pozytywne znaczenie zarówno medyczne, jak i ekonomiczne. Wykazano, że u kobiet stosujących terapię hormonalną wydatki związane z nieobecnością w pracy, leczeniem, rehabilitacją i opieką innych osób są mniejsze [18].

Pomimo tych faktów terapia hormonalna nie jest leczeniem z wyboru osteoporozy pomenopauzalnej. Wynika to z dostępności innych grup leków wykazujących skuteczność przeciwwłamaniową o dobrym profilu bezpieczeństwa. Należy jednak co najmniej podjąć dyskusję, czy w świetle nowych danych nie przeanalizować ponownie stanowiska dotyczącego stosowania leczenia estrogenami. Być może bardziej prawidłowe byłoby zadawanie pytania: „Która kobieta odniesie realną korzyść z takiego leczenia?”, zamiast: „Dlaczego nie proponuje się tej terapii?”.

Piśmiennictwo

1. Kaczmarek M. Określenie wieku menopauzy naturalnej w populacji polskich kobiet. *Przegląd Menopauzalny* 2007; 2: 77–82.
2. Hulley S, Grady D, Bush T i wsp. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605–613.
3. Nevitt MC, Cummings SR, Lane NE i wsp. Association of estrogen replacement therapy with the risk of osteoarthritis of the hip in elderly white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2073–2080.
4. Mercurio G, Zoncu S, Piano D i wsp. Estradiol-17beta reduces blood pressure and restores the normal amplitude of the circadian blood pressure rhythm in postmenopausal hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 909–913.
5. van der Mooren MJ, Kenemans P. The Million Women Study: a licence to kill other investigations? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 15, 113: 3–5.
6. Utian WH, NIH and WHI: time for a mea culpa and steps beyond. *Menopause* 2007; 14: 1056–1059.
7. Bluming AZ, Tavis C. Hormone replacement therapy: real concerns and false alarms. *The Cancer Journal* 2009; 15: 93–104.
8. Lobo RA. Menopause and stroke and the effects of hormonal therapy. *Climacteric* 2007; 2: 27–31.
9. Rennert G, Rennert HS, Pinchev M i wsp. Use of hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 20: 4542–4547.
10. Nogueira-de-Souza NC, Guerreiro da Silva IDC, de Carvalho CV i wsp. Effect of estrogen receptor-alpha (ESR1) gene polymorphism on high-density lipoprotein levels in response to hormone replacement therapy. *Braz J Med Biol Res* 2009; 42: 1138–1142.
11. Gambrell RD Jr. The women's health initiative reports in perspective: facts or fallacies. *Climacteric* 2004; 7: 221–224.
12. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E i wsp. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 791–804.
13. Prentice RL, Manson JE, Langer RD i wsp. Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause — do not support the hypothesis of favorable effects in women starting hormone therapy soon after menopause. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 12–23.
14. Salpeter SR, Cheng J, Thabane L i wsp. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am J Med* 2009; 122: 1016–1022.
15. Canderelli R, Leccese LA, Miller NL i wsp. Benefits of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *J Am Acad Nurse Pract* 2007; 19: 635–641.
16. Kornacewicz-Jach Z, Czarnecka D, Rynkiewicz A i wsp. Wpływ hormonalnej terapii sercowo-naczyniowej. *Przegląd Menopauzalny* 2007; 5: 253–257.
17. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001; 285: 2891–2897.
18. Fleurence R, Torgerson DJ, Reid DM. Cost-effectiveness of hormone replacement therapy for fracture prevention in young postmenopausal women: an economic analysis based on a prospective cohort study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 637–643.



Ranelinian strontu w osteoporozie pomenopauzalnej

Strontium ranelate in post-menopausal osteoporosis

Jerzy Przedlacki

Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2011; 62 (1): 65–72

Streszczenie

Ranelinian strontu jest jednym z leków pierwszego rzutu o udowodnionej aktywności przeciwlamaniowej w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. Mechanizm działania wyróżnia go spośród innych leków, wpływa bowiem jednocześnie na pobudzenie tworzenia i hamowanie resorpcji kości. Działanie leku zależy od różnych mechanizmów, w tym od aktywacji receptorów wapniowych zlokalizowanych na osteoblastach i osteoklastach, a także wpływu na system OPG/RANKL. Lek jest skuteczny w zapobieganiu złamaniom kręgosłupa, biodra i złamaniom pozakręgowym. Skuteczność przeciwlamaniowa w zakresie kręgosłupa nie zależy od wieku pacjentów, wyjściowych wartości gęstości mineralnej kości oraz stężenia markerów metabolizmu kostnego. Skuteczność przeciwlamaniowa w zakresie biodra dotyczy kobiet o zwiększonym ryzyku złamania kości. Ranelinian strontu zwiększa gęstość mineralną kości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego i biodra, obniża stężenie markerów resorpcji kości i podwyższa stężenie markerów tworzenia kości. Lek podaje się doustnie w codziennej dawce 2,0 g. W pracy omówiono wskazania do leczenia ranelinianem strontu, przeciwwskazania, działania niepożądane leku, a także porównano jego skuteczność ze skutecznością innych leków o udowodnionej aktywności przeciwlamaniowej na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych. (*Endokrynol Pol* 2011; 62 (zeszyt edukacyjny II): 23–31)

Słowa kluczowe: leczenie, osteoporoza, ranelinian strontu

Abstract

Strontium ranelate is one of the first-line agents with proven anti-fracture activity used in the therapy of post-menopausal osteoporosis. Its mechanism of action makes it, however, different from other drugs, since it simultaneously stimulates two reverse processes: bone formation and bone resorption. The action of the agent depends on various mechanisms, including the activation of calcium receptors, localised on osteoblasts and osteoclasts, and on the influence on the OPG/RANKL system. The drug effectively prevents spinal, hip and extravertebral fractures. The agent's anti-fracture efficacy within the spine does not depend on the patient's age, or on base BMD values, or on the concentration of bone metabolism markers. As to the anti-fracture efficacy in the hip, it concerns women with an increased bone fracture risk. Strontium ranelate increases bone mineral density within the lumbar spine and the hip, decreases the concentrations of bone resorption markers, and increases the concentrations of bone formation markers. The drug is administered in a daily 2.0 g oral dose. This paper presents indications to therapy with strontium ranelate, specifying also its side effects and contraindications. We compare the anti-fracture efficacy of strontium ranelate to the efficacy of other agents of proven anti-fracture activity, based on published clinical studies. (*Pol J Endocrinol* 2011; 62 (education supplement II): 23–31)

Key words: treatment, osteoporosis, strontium ranelate

Wstęp

Ranelinian strontu jest lekiem o udowodnionej aktywności przeciwlamaniowej. Stosuje się go w terapii osteoporozy pomenopauzalnej jako jeden z leków pierwszego rzutu. Najdłuższe obserwacje dotyczące skuteczności tego leku wynoszą 8 lat.

Budowa i mechanizm działania ranelinianu strontu

Ranelinian strontu jest zbudowany z części organicznej (kwas ranelinowy) oraz 2 atomów stabilnego nieradioaktywnego strontu. Jest jedynym lekiem stosowanym

w osteoporozie wykazującym podwójne działanie w odniesieniu do metabolizmu kostnego. Zwiększa tworzenie kości, stymulując podział prekursora osteoblastów oraz syntezę kolagenu i białek niekolagenowych w osteoblastach. Jednocześnie zmniejsza resorpcję kości — hamuje aktywność i różnicowanie osteoklastów.

Ukazało się wiele publikacji na temat różnych mechanizmów działania ranelinianu strontu.

Receptor wapniowy

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach stwierdzono dodatni, proporcjonalny do czasu podawania i dawki wpływ ranelinianu strontu na proliferację, różnicowanie i mineralizację osteoblastów poprzez



Dr hab. med. Jerzy Przedlacki, Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa, tel.: +48 22 599 26 58, faks: +48 22 599 16 58, e-mail: jprzedlacki@amwaw.edu.pl

aktywację receptorów wapniowych zlokalizowanych na ich powierzchni [1, 2]. Lek ten stymuluje fosforylację, a przez to aktywację wewnątrzkomórkowej kinazy komórek osteoblastów myszy ERK (*extracellular signal-regulated kinase*), zwiększa ekspresję mRNA osteokalcyny i kostnego białka-2 morfogenetycznego.

W innym badaniu, również przeprowadzonym na zwierzętach, stwierdzono wpływ ranelinianu strontu na komórki dojrzałych osteoklastów, co powoduje przyspieszenie ich apoptozy proporcjonalne do dawki leku [3]. Efekt ten uzyskuje się poprzez receptory wapniowe na powierzchni osteoklastów, uruchamiając kaskadę przemian wewnątrzkomórkowych prowadzącą do apoptozy osteoklasta. Współdziałanie wapnia i ranelinianu strontu na receptory wapniowe wpływa w większym stopniu na apoptozę osteoklasta niż każdy z czynników osobno.

Akt

W badaniach przeprowadzonych na myszach [4] wykazano, że wpływ ranelinianu strontu na wydłużenie przeżycia osteoblastów (wzrost proliferacji i zmniejszenie apoptozy) zależy również od aktywacji drogi przemian zależnej od kinazy Akt, która odgrywa rolę w procesach komórkowych, w tym w metabolizmie glukozy, proliferacji i apoptozie komórek.

Prostaglandyny (PGE2)

W badaniach przeprowadzonych na myszach [4] stwierdzono, że wpływ ranelinianu strontu na proliferację i zmniejszenie apoptozy osteoblastów jest znoszony przez selektywne hamowanie cyklooksygenazy-2 (COX-2, *cyclooxygenase-2*). Wyniki te wskazują, że pozytywne działanie leku na osteoblasty zależy również od jego wpływu na produkcję prostaglandyn (PGE2, *prostaglandin E2*).

System OPG/RANKL (osteoprotegeryna/ligand receptorowego aktywatora jądrowego czynnika kappa B)

Obserwowano dodatni wpływ ranelinianu strontu na zwiększenie stosunku OPG/RANKL, tj. wzrost wydzielania osteoprotegeryny i jej aktywności oraz zmniejszenie ekspresji RANKL, co prowadziło do hamowania osteoklastogenezy indukowanej przez osteoblasty. Stwierdzono pozytywny wpływ omawianego leku na dojrzewanie ludzkich osteoblastów i różnicowanie osteocytów [5].

Insulinopodobny czynnik wzrostu

W trakcie 6-miesięcznego leczenia ranelinianem strontu w dawce 2,0 g dziennie uzyskano wzrost stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) [6]. Uważa się, że niedobór IGF odgrywa

rolę w rozwoju osteoporozy pomenopauzalnej, a jego podawanie może korzystnie wpływać na zwiększenie gęstości mineralnej kości.

Najważniejsze badania kliniczne ranelinianu strontu w leczeniu osteoporozy

Badanie STRATOS

W badaniu *STrontium RAnelate for Treatment of Osteoporosis* (STRATOS) [7] wykazano, że ranelinian strontu zwiększa gęstość mineralną kości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego i zmniejsza częstość nowych złamań kręgosłupa. Za najskuteczniejszą dawkę ranelinianu strontu w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej przyjęto 2,0 g dziennie.

W trwającym 2 lata randomizowanym badaniu, z podwójnie ślełą próbą oraz z grupą kontrolną przyjmującą placebo, uczestniczyły 353 kobiety w okresie pomenopauzalnym, u których rozpoznano co najmniej 1 przebyte złamanie kręgu, a wartość *T-score* w zakresie kręgosłupa lędźwiowego wynosiła mniej niż -2,4. Pacjentki otrzymywały 0,5 g, 1,0 g lub 2,0 g ranelinianu strontu dziennie lub placebo.

Gęstość mineralna kości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego zwiększała się w grupie leczonej ranelinianem strontu w porównaniu z grupą przyjmującą placebo w stopniu proporcjonalnym do dawki leku. Częstość złamań kręgosłupa zmniejszyła się w drugim roku obserwacji. Aktywność frakcji kostnej fosfatazy zasadowej (markera tworzenia kości) wzrosła po leczeniu ranelinianem strontu, a stężenie markera resorpcji kości — N-końcowego usieciowanego telopeptydu kolagenu typu I (NTx, *N-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen*) obniżyło się w porównaniu z grupą placebo.

Badanie SOTI

W badaniu *Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention* (SOTI) [8] wykazano, że ranelinian strontu jest skuteczny w zapobieganiu złamaniom kręgosłupa już po 1 roku leczenia u kobiet w okresie pomenopauzalnym z zaawansowaną osteoporozą.

W 3-letnim randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, z grupą kontrolną przyjmującą placebo uczestniczyło 1649 kobiet z osteoporozą pomenopauzalną w wieku ponad 50 lat z przebytym co najmniej 1 złamaniem kręgu o charakterze osteoporotycznym i gęstością mineralną kości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego wynoszącą co najwyżej 0,840 g/cm² (Hologic). Pacjentki przyjmowały ranelinian strontu w dziennej dawce 2,0 g lub placebo. Otrzymywały też suplementację wapnia (do ponad 1000 mg dziennie łącznie z dietą) i witaminy D₃ w dawce 400–800 j.m. dziennie. W okresie od 2 tygodni do 6 miesięcy przed badaniem (program FIRST — *Fracture International Run-in for Protelos*) uzu-

pełniano niedobory wapnia i witaminy D₃, określone na podstawie stężenia 25(OH)D₃ w surowicy.

Stwierdzono zmniejszenie częstości nowych złamań kręgosłupa o 41% w porównaniu z grupą przyjmującą placebo ($p < 0,001$) oraz wzrost gęstości mineralnej kości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego o 14,4% w porównaniu z grupą kontrolną. Zmniejszenie częstości nowych złamań zaobserwowano już po 1 roku leczenia (spadek częstości większy o 49% w porównaniu z placebo).

Badanie TROPOS

W badaniu *Treatment Of Peripheral Osteoporosis* (TROPOS) [9] stwierdzono, że ranelinian strontu powodował istotne zmniejszenie ryzyka wszystkich złamań pozakręgowych w ciągu 3 lat leczenia. Lek przyczyniał się do istotnego zmniejszenia ryzyka złamań biodra u osób szczególnie zagrożonych ich wystąpieniem (wiek ≥ 74 lata i $T\text{-score} \leq -3,0$) w ciągu 3 lat leczenia. Istotnie zmniejszał liczbę złamań kręgosłupa po pierwszym roku leczenia i efekt ten utrzymywał się po 3 latach terapii u pacjentek z przebyłym wcześniej złamaniem kręgu i bez takiego złamania.

W 5-letnim randomizowanym badaniu, z podwójnie ślepą próbą oraz grupą kontrolną przyjmującą placebo uczestniczyło 5091 kobiet w wieku powyżej 74 lat lub 70–74 lat z obecnością co najmniej 1 czynnika ryzyka złamania kości (przebyte złamanie osteoporotyczne w okresie pomenopauzalnym, pobyt w zakładzie opiekuńczym, przebyte złamanie osteoporotyczne u matki) oraz z gęstością mineralną kości szyjki kości udowej wynoszącą co najwyżej 0,600 g/cm² (Hologic). Pacjentkom podawano ranelinian strontu w dawce 2,0 g dziennie lub placebo. Otrzymywały jednocześnie suplementację wapnia (do ponad 1000 mg dziennie łącznie z dietą) i witaminy D₃ w dawce 400–800 j.m. dziennie. Badanie poprzedzał okres od 2 tygodni do 6 miesięcy (program FIRST — *Fracture International Run-in for Protelos*), w którym uzupełniano niedobory wapnia i witaminy D₃, określone na podstawie stężenia 25(OH)D₃ w surowicy.

Po 3 latach leczenia stwierdzono zmniejszenie liczby wszystkich złamań pozakręgowych o 16% ($p = 0,04$). Terapia spowodowała zmniejszenie liczby pozakręgowych złamań (biodro, nadgarstek, miednica, kość ogonowa, żebra, mostek, obojczyk, kość ramienna) o charakterze osteoporotycznym o 19% ($p = 0,031$). Częstość złamania bliższego końca kości udowej zmniejszyła się o 15%, ale było to nieznamiennie statystycznie. W grupie kobiet o największym ryzyku złamania (wiek ≥ 74 lata i $T\text{-score} \leq -3,0$) ryzyko złamania bliższego końca kości udowej zmniejszyło się o 36% ($p = 0,046$). Liczba nowych złamań kręgow oceniana na podstawie badania rentgenowskiego zmniejszyła się o 39% ($p < 0,001$) wśród wszystkich chorych, w tym o 45% wśród kobiet,

które nie przebyły wcześniej złamania kręgu. W grupie pacjentek leczonych ranelinianem strontu obserwowano większy wzrost gęstości mineralnej kości w zakresie szyjki kości udowej i *total hip* niż w grupie otrzymującej placebo.

We wszystkich wspomnianych badaniach ranelinian strontu był dobrze tolerowany. Większość objawów występowała w pierwszych 3 miesiącach stosowania leku [9].

Skuteczność ranelinianu strontu w osteoporozie pomenopauzalnej

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące skuteczności leku w zapobieganiu złamaniom kości, wpływu na poprawę jakości kości i jakości życia oraz na gęstość mineralną kości i stężenie markerów metabolizmu kostnego.

Zapobieganie złamaniom kości

Wykazano skuteczność przeciwlamaniową ranelinianu strontu we wszystkich fragmentach szkieletu, w których taka skuteczność jest badana w odniesieniu również do innych leków. Lek jest więc skuteczny w zakresie:

- kręgosłupa [7, 8]; najdłuższa obserwacja dotycząca skuteczności przeciwlamaniowej w zakresie kręgosłupa wynosiła 8 lat [10];
- biodra [9];
- pozakręgowych fragmentów szkieletu [11].

Wartość NNT (*Number Needed to Treat* — liczba osób, które muszą być poddane leczeniu w celu osiągnięcia założonego efektu w określonym czasie) dla ranelinianu strontu dotycząca zapobiegania złamaniom kręgow w czasie 3-letniego leczenia wynosi 9.

Wartość NNT dla ranelinianu strontu dotycząca zapobiegania złamaniom biodra w czasie 3-letniego leczenia wynosi 48 [12].

Na podstawie przeglądu piśmiennictwa obejmującego badania trzeciej fazy leków o udowodnionej aktywności przeciwlamaniowej dostępnych w Europie stwierdzono, że wartość NNT dla ranelinianu strontu jest najniższa w porównaniu z pozostałymi lekami [12].

Poprawa jakości kości

Jakość kości oceniano na podstawie badania biopsyjnego kości. Za poprawę w tym zakresie i zmniejszenie ryzyka złamania mogą odpowiadać zmiany jakościowe i ilościowe w badaniu histomorfometrycznym po leczeniu ranelinianem strontu.

Wyniki badania przeprowadzonego u 133 kobiet z osteoporozą pomenopauzalną leczonych przez 1–5 lat ranelinianem strontu (2,0 g dziennie) wskazują, że zmiany mikroarchitektury kości mogą wyjaśniać przeciwlamaniową skuteczność tego leku w terapii oste-

oporoz [13]. Stwierdzono istotne zmiany w zakresie mikroarchitektury kości: większą grubość kości korowej, większą liczbę beleczek kostnych i mniejsze odstęp między nimi u leczonych ranelinianem strontu w porównaniu z grupą kontrolną. Również powierzchnia osteoblastów była większa w grupie przyjmującej omawiany lek niż w kontrolnej. W grupie kobiet leczonych ranelinianem strontu stwierdzono zwiększoną szybkość mineralizacji kości beleczkowej w porównaniu z grupą kontrolną. U osób stosujących ranelinian strontu nie zaobserwowano zmian w porowatości kości korowej.

W innym badaniu [11] stwierdzono, że stront odkładał się preferencyjnie w nowo tworzonej kości powstałej podczas leczenia ranelinianem strontu z zachowaniem usieciowania kolagenu. Szybkość mineralizacji kości była większa głównie w wyniku odkładania strontu w kościach, a nie zmian zawartości wapnia. Wykładniki jakości kości były zachowane u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną leczonych ranelinianem strontu z wapniem i witaminą D.

Obecność strontu jedynie w nowo tworzonej kości pod wpływem 3-letniego leczenia ranelinianem strontu u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną stwierdzono też w innym badaniu [14]. Nie więcej niż 0,5–10 atomów wapnia było zastępowanych w hydroksyapatycie strontem. Stosunek atomów strontu do wapnia w hydroksyapatytach nie przekraczał 5%. Grubość i długość kryształów hydroksyapatytów nie zmieniała się pod wpływem leczenia. Nie stwierdzono zmiany jakości kości podczas leczenia, poza częściową zamianą atomów wapnia przez stront w nowo tworzonej kości.

Poprawa jakości życia

Na podstawie kwestionariusza QUALIOST stwierdzono, że leczenie ranelinianem strontu przez 3 lata istotnie poprawiło jakość życia w zakresie emocjonalnym i fizycznym w porównaniu z placebo [15]. U większej liczby pacjentów niż w grupie przyjmującej placebo ustąpiły bóle pleców. Poprawę jakości życia w czasie leczenia ranelinianem strontu w grupie kobiet w wieku ponad 80 lat opisywano też w innej pracy [16].

Wpływ na gęstość mineralną kości

Ranelinian strontu zwiększa gęstość mineralną kości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego [7, 8] oraz szyjki kości udowej i *total hip* [9]. Częściowo zależy to od niespecyficznego wpływu odkładających się w nowo tworzonej kości atomów strontu i ich wyższej masy atomowej niż wapnia [11].

Wpływ na stężenie markerów metabolizmu kostnego

Ranelinian strontu zwiększa aktywność frakcji kostnej fosfatazy zasadowej w surowicy (marker tworzenia ko-

ści) i jednocześnie zmniejsza stężenia markera resorpcji kostnej (NTx) [7].

W jednej z prac [17] nie stwierdzono wzrostu stężenia markerów tworzenia kości (aktywność frakcji kostnej fosfatazy zasadowej), a nawet obniżenie stężenia N-końcowego propeptydu prokolagenu typu I (PINP, *N-terminal propeptide of procollagen of type I*) w surowicy po 3 i 6 miesiącach leczenia ranelinianem strontu.

U kogo ranelinian strontu jest skuteczny w zapobieganiu złamaniom kości w osteoporozie?

W obecnej i następnej części pracy przedstawiono informacje dotyczące warunków skuteczności leczenia ranelinianem strontu w zakresie redukcji ryzyka złamań kości oraz wpływu na wzrost gęstości mineralnej kości.

W okresie przeprowadzania badań nad ranelinianem strontu (jak i innymi lekami) nie znano proponowanej obecnie metody FRAX® oceniającej 10-letnie ryzyko złamania kości przydatnej w kwalifikowaniu pacjentów do badania i leczenia osteoporoz, w związku z tym chorych kwalifikowano do leczenia na podstawie obecności złamań kości (kręgosłupa) oraz odpowiedniego wyniku badania densytometrycznego. Analizując otrzymane wyniki (często *post hoc*), możliwe jest określenie grup pacjentów, w jakich można oczekiwać pozytywnych efektów terapii; czy skuteczność leku zależy od wieku kobiet w chwili rozpoczęcia leczenia, przebytego lub nieprzebytego złamania osteoporotycznego kości, wyjściowego wyniku badania densytometrycznego, wyjściowych wartości stężeń markerów metabolizmu kostnego.

Poniższe informacje oparto na analizach *post hoc* wyników wspomnianych wcześniej głównych badań (STRATOS, SOTI, TROPOS).

Wpływ wieku pacjentek przed rozpoczęciem leczenia

Ranelinian strontu jest skuteczny w zapobieganiu złamaniom kręgosłupa u kobiet w okresie pomenopauzalnym niezależnie od wieku. Jest to pierwszy lek przeciw osteoporozie o długotrwałej skuteczności w zapobieganiu złamaniom kręgosłupa i złamaniom pozakręgowym w okresie 5-letniej terapii u kobiet w wieku powyżej 80 lat [16]. Stwierdzono zmniejszenie ryzyka złamania kręgosłupa o 31%, a złamań pozakręgowych o 27% u pacjentek w wieku ponad 80 lat w okresie 5 lat terapii [16]. Leczenie ranelinianem strontu w grupie 1488 kobiet w wieku 80–100 lat w okresie 3 lat wpłynęło na zmniejszenie ryzyka złamania kręgosłupa o 32%, złamań pozakręgowych o 31% i wszystkich klinicznie jawnych złamań (kręgosłupa i pozakręgowych) o 22% [18]. Po 1 roku leczenia ryzyko złamania kręgosłupa

zmniejszyło się o 59%, złamań pozakręgowych o 41% i wszystkich klinicznie jawnych złamań o 37%.

W grupie 353 kobiet w wieku 50–65 lat z zaawansowaną osteoporozą pomenopauzalną (co najmniej 1 przebyte złamanie kręgu) leczenie ranelinianem strontu przez 4 lata spowodowało zmniejszenie ryzyka nowego złamania kręgu o 35% [19]. W grupie tej uzyskano istotne zwiększenie gęstości mineralnej kości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego (o 15,8%) i szyjki kości udowej (o 7,1%).

Wpływ gęstości mineralnej kości przed rozpoczęciem leczenia

Ranelinian strontu jest skuteczny w zapobieganiu złamaniom kręgosłupa niezależnie od wyjściowych wartości gęstości mineralnej kości. W okresie 5-letniej terapii u 5091 kobiet po menopauzie chorych na osteoporozę lek ten spowodował zmniejszenie ryzyka złamania kręgow o 24% i złamań pozakręgowych o 15% w porównaniu z grupą przyjmującą placebo [20]. Ryzyko złamania biodra w grupie 1128 kobiet (analiza *post hoc* w grupie kobiet z wysokim ryzykiem złamania kości, tj. w wieku ≥ 74 lata z wynikiem badania densytometrycznego w zakresie kręgosłupa lędźwiowego i szyjki kości udowej: $T\text{-score} \leq -2,4$) w okresie 5 lat leczenia zmniejszyło się o 43% w porównaniu z grupą przyjmującą placebo [20].

Stosowanie ranelinianu strontu w grupie kobiet z osteopenią w zakresie kręgosłupa lędźwiowego i dowolnym wynikiem badania densytometrycznego w zakresie szyjki kości udowej wpłynęło na zmniejszenie ryzyka złamania kręgosłupa u pacjentek z osteopenią z przebytem i bez przebytego wcześniej złamania kręgu [21].

Wpływ przebytego złamania kości przed rozpoczęciem leczenia

Na podstawie analizy wyników programów SOTI i TROPOS [22] dotyczącej kobiet w wieku powyżej 74 lat stwierdzono, że skuteczność przeciwwłamaniowa ranelinianu strontu w zakresie kręgosłupa nie zależy od przebycia złamania kręgosłupa przed rozpoczęciem leczenia.

Wpływ stężenia markerów metabolizmu kostnego przed rozpoczęciem leczenia

Nie wykazano różnicy w skuteczności przeciwwłamaniowej ranelinianu strontu w zakresie kręgosłupa w zależności od wyjściowych wartości markerów metabolizmu kostnego [23]. Badanie, w którym oceniano aktywność frakcji kostnej fosfatazy zasadowej (marker tworzenia kości) i stężenie markera resorpcji kostnej — C-końcowego usieciowanego telopeptydu kolagenu typu I (CTx, *collagen type I cross-linked telopeptide of collagen-I*) w surowicy, trwało 3 lata i dotyczyło kobiet z osteoporozą pomenopauzalną.

Wpływ innych czynników obecnych przed rozpoczęciem leczenia

Na podstawie analizy wyników programów SOTI i TROPOS [22] dotyczącej kobiet w wieku powyżej 74 lat stwierdzono, że skuteczność przeciwwłamaniowa ranelinianu strontu w zakresie kręgosłupa nie zależała od obciążenia rodzinnego osteoporozą ani palenia tytoniu.

U kogo ranelinian strontu zwiększa gęstość mineralną kości?

Wpływ wieku pacjentek przed rozpoczęciem leczenia

Pozytywny wpływ ranelinianu strontu na gęstość mineralną kości obserwowano niezależnie od wieku kobiet w okresie pomenopauzalnym. U kobiet w starszym wieku takie działanie wykazano w badaniach STRATOS [7], SOTI [8], TROPOS [9].

U kobiet we wczesnym okresie pomenopauzalnym wpływ ten stwierdzono w badaniu *PREvention Of early postmenopausal bone loss by Strontium ranelate* (PREVOS) [24]. Za najmniejszą skuteczną dawkę ranelinianu strontu, która zapobiega utracie masy kostnej u kobiet we wczesnym okresie pomenopauzalnym, uznano dawkę 1,0 g dziennie. Po 2 latach leczenia uzyskano istotny wzrost gęstości mineralnej kości w porównaniu z grupą przyjmującą placebo w zakresie kręgosłupa lędźwiowego i szyjki kości udowej.

Jakie czynniki prognozują skuteczność przeciwwłamaniową ranelinianu strontu?

Ważnym zagadnieniem jest ustalenie, od jakich zmian obserwowanych w trakcie leczenia zależy skuteczność przeciwwłamaniowa ranelinianu strontu. Ponieważ ocena zmian gęstości mineralnej kości w trakcie leczenia jest w codziennej praktyce głównym wykładnikiem jego skuteczności, istotne jest określenie, w jakim stopniu zmniejszenie ryzyka złamania kości zależy od zmian gęstości mineralnej kości. Ważne jest również, czy zmniejszenie ryzyka złamania kości można przewidywać na podstawie zmian stężenia markerów metabolizmu kostnego.

Wpływ zmian gęstości mineralnej kości na skuteczność przeciwwłamaniową ranelinianu strontu

Zmiany gęstości mineralnej kości mogą wyjaśniać w dużym stopniu przeciwwłamaniową skuteczność ranelinianu strontu w leczeniu osteoporozy.

Zmiany gęstości mineralnej kości w zakresie szyjki kości udowej i *total hip* po 3 latach leczenia odpowiadały za zmniejszenie ryzyka nowych złamań kręgosłupa odpowiednio w 76% i 74% [25]. Zwiększenie gęsto-

ści mineralnej kości w zakresie szyjki kości udowej o 1 punkt procentowy po 3 latach leczenia wiązało się z obniżeniem ryzyka nowych złamań kręgow o 3%, natomiast w zakresie *total hip* — ze zmniejszeniem ryzyka złamania kręgu o 2%. Wzrost gęstości mineralnej kości w zakresie szyjki kości udowej po 1 roku leczenia istotnie wiązał się ze zmniejszeniem ryzyka złamań kręgow po 3 latach leczenia. Zmiany gęstości mineralnej kości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego po 3 latach leczenia nie wiązały się istotnie ze zmniejszeniem ryzyka nowych złamań kręgow. Zmiany gęstości mineralnej kości we wszystkich fragmentach szkieletu nie wiązały się ze zmniejszeniem ryzyka złamań pozakręgowych.

W innej pracy [10] stwierdzono, że zmiany gęstości mineralnej kości w zakresie *total hip* korelowały ujemnie z ryzykiem złamania kręgow w ostatnich 3 latach 8-letniego leczenia ranelinianem strontu. W czasie 8-letniej terapii wzrost gęstości mineralnej kości w zakresie *total hip* wiązał się ze zmniejszeniem ryzyka nowych złamań kręgow w przypadku osteoporozy pomenopauzalnej. Zwiększenie gęstości mineralnej kości w zakresie *total hip* o 1 punkt procentowy zmniejszało ryzyko złamania kręgu o 5%.

Zmiany metabolizmu kostnego oceniane na podstawie zmian stężenia markerów metabolizmu kostnego

Zmiany stężeń wszystkich badanych markerów metabolizmu kostnego po 3 miesiącach leczenia nie przewidywały skuteczności 3-letniego leczenia przeciwzłamaniowego ranelinianem strontu [26]. Zmiany stężeń markerów metabolizmu kostnego tłumaczyły mniej niż 8% zmian gęstości mineralnej kości. Zmiany stężenia C-końcowego prokolagenu typu I (PICP, *procollagen type I C-terminal peptide*) i aktywności frakcji kostnej fosfatazy zasadowej po 3 miesiącach leczenia były predyktorem zmian gęstości mineralnej kości kręgosłupa lędźwiowego i szyjki kości udowej. Zmiany stężenia CTx i PICP oraz aktywności frakcji kostnej fosfatazy zasadowej wiązały się ze zmianą gęstości mineralnej kości w *total hip*.

Efektywność kosztowa leczenia osteoporozy pomenopauzalnej ranelinianem strontu

Badania efektywności kosztowej ranelinianu strontu w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej przeprowadzono w Belgii [27, 28] i Wielkiej Brytanii [29]. Oceniono koszty leczenia poniesione na przedłużenie życia w dobrym stanie o 1 rok (QALY, *quality-adjusted life-year*). W Belgii oceniono efektywność kosztową 3-letniego leczenia ranelinianem strontu dla kobiet w wieku 75 i 80 lat z rozpoznaną osteoporozą na podstawie badania densytometrycznego lub z przebyłym złamaniem kręgosłupa. Efektywność kosztową tego

leku wykazano w grupie kobiet w wieku 75 lat z densytometrycznymi kryteriami rozpoznania osteoporozy i u kobiet w wieku 80 lat z przebyłym złamaniem kręgu w porównaniu z kobietami nieleczonymi i leczonymi ryzedronianem. Leczenie oceniono jako efektywne kosztowo również w okresie 5 lat. W Wielkiej Brytanii terapię ranelinianem strontu oceniono jako efektywną kosztowo w porównaniu z brakiem leczenia w grupie kobiet w wieku 65 lat i starszych z przebyłym złamaniem kości o charakterze osteoporotycznym z wynikiem badania densytometrycznego: $T\text{-score} \leq -2,5$ i w grupie kobiet w tym samym wieku z przebyłym złamaniem kości bez znanego wyniku badania densytometrycznego. Przy gotowości poniesienia rocznych kosztów na poprawę jakości życia o 1 rok w wysokości 30 tysięcy funtów graniczne ryzyko 10-letniego złamania kości według metody FRAX® wynosiło 16,9%, a w wysokości 20 tysięcy funtów — 25,7% [29].

Nie są dostępne polskie dane dotyczące efektywności kosztowej ranelinianu strontu w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej.

Porównanie ranelinianu strontu z innymi lekami o udowodnionej aktywności przeciwzłamaniowej

Nie są dostępne publikacje oceniające w badaniu *head-to-head* skuteczność przeciwzłamaniową ranelinianu strontu w porównaniu z innymi lekami.

Alendronian

W czasie rocznego leczenia ranelinianem strontu uzyskano istotnie większą poprawę mikrostruktury kości beleczkowej i korowej kości piszczelowej ocenianą na podstawie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości niż po przyjmowaniu alendronianu (70 mg 1 raz w tygodniu) [30]. W obu grupach leczniczych i grupie placebo stwierdzono podobną częstość zylnych epizodów zakrzepowo-zatorowych [31]. Częstość epizodów zakrzepowo-zatorowych w populacji pacjentek Wielkiej Brytanii leczonych ranelinianem strontu była podobna do obserwowanej w badaniach leku trzeciej i czwartej fazy.

Teryparatyd

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy obydwooma lekami w ich wpływie na histomorfometryczne parametry tworzenia i resorpcji kości, a przeciwzłamaniowe działanie ranelinianu strontu tłumaczono innym niż anaboliczny efektem działania [17]. Uzyskano podobny wpływ na zmiany powierzchni mineralizacji kości beleczkowej przy obu sposobach leczenia. W grupie leczonej teryparatydem wykazano istotny wzrost wartości markerów tworzenia kości (PINP i frakcja kostna fosfatazy

zasadowej). W grupie leczonej ranelinianem strontu stwierdzono statystycznie istotne obniżenie stężenia markerów tworzenia (PINP) i resorpcji kości (CTX).

Zastosowanie ranelinianu strontu po terapii innymi lekami o skuteczności przeciwlamaniowej

Po leczeniu bisfosfonianami

Leczenie ranelinianem strontu można rozważać jako kontynuację długotrwałej terapii bisfosfonianami [32]. Po 6 miesiącach leczenia w badaniu histomorfometrycznym kości stwierdzono zwiększenie powierzchni osteoidu i zawartości strontu w kości. Po 12 miesiącach leczenia zaobserwowano zwiększenie objętości kości i grubości beleczek kostnych, dalszy wzrost zawartości strontu w kości. Zwiększyła się liczba osteoblastów, powierzchnia i objętość osteoidu. Obserwowano niską resorpcję kości i małą liczbę osteoklastów.

Po leczeniu teryparatydem

W trakcie 12-miesięcznego leczenia ranelinianem strontu u kobiet przyjmujących wcześniej teryparatydem przez 18 miesięcy uzyskano dalszy wzrost gęstości mineralnej kości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego [33].

Informacja o leku

Informacje o leku podsumowano na podstawie prezentowanych w pracy publikacji i charakterystyki produktu leczniczego.

Lek jest dostępny w formie granulatu (saszetki 2,0 g) do sporządzania zawiesiny doustnej.

Wchłanianie się w przewodzie pokarmowym. Przy jednorazowej dawce leku powyżej 1,0 g wchłanianie ma głównie charakter bierny. Biodostępność ranelinianu strontu wynosi 27%.

Wydalany jest głównie przez nerki.

Wskazania

- leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie w celu zmniejszenia ryzyka złamań kręgow i szyjki kości udowej.

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na lek;
- niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

Środki ostrożności

- ostrożnie stosować u osób, u których występuje zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (obecnie lub w przeszłości);
- nie stosować w okresie ciąży i karmienia piersią;
- nie podawać leku z tetracyklinami i chinolonami;

- nie podawać leku u pacjentów unieruchomionych w łóżku lub poddawanych operacji

Wskazania do przerwania podawania leku

Wystąpienie reakcji alergicznych jest wskazaniem do przerwania podawania leku. Są to: obrzęk twarzy, języka, gardła, trudności w oddychaniu lub przełykaniu, wysypka skórna.

W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości nie należy podawać leku w przyszłości.

Dawkowanie w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej

Lek podaje się doustnie w dawce 2,0 g (1 saszetka) na dobę.

Biodostępność zmniejsza się o 60–70% przy jednoczesnym stosowaniu wapnia i w czasie posiłków, a w związku z tym:

- lek powinien być podawany co najmniej 2 godziny po posiłku, najlepiej wieczorem, po kolacji;
- wskazane jest zachowanie przynajmniej 2-godzinnej przerwy między stosowaniem obu leków.

Nie wymaga się modyfikacji dawki w przypadku chorób wątroby.

Podawanie witaminy D i wapnia nie jest obligatoryjne, ale zalecane w przypadku ich niedoboru. Działania niepożądane, które mogą pojawić się w trakcie leczenia, przedstawiono w tabeli I.

Opisywano też: wymioty, bóle brzucha, podrażnienie błony śluzowej jamy ustnej, bóle kości, stawów, mięśni, reakcje alergiczne, świąd, pokrzywkę, obrzęk naczyń ruchomych.

Opisano pojedyncze przypadki wysypki z eozynofilią i objawami systemowymi (DRESS, *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) [34, 35], które są rzadką reakcją nadwrażliwości występującą najczęściej w ciągu 3–6 tygodni od początku leczenia, charakteryzującą się gorączką, wysypką, eozynofilią oraz uogólnionymi objawami (np. zapaleniem wątroby czy nerek)

Tabela I. Działania niepożądane mogące pojawić się w czasie leczenia

Table I. Adverse effects which may occur in the course of treatment

Najczęściej	Rzadziej	Rzadko
Nudności	Zakrzepica żylna	Napady drgawkowe
Biegunka	Omdlenia	
Luźne stolce	Utrata pamięci	
Bóle głowy	Zaburzenia świadomości	
Zapalenie skóry		

Działania niepożądane występują najczęściej w pierwszych 3 miesiącach leczenia

[35]. Wystąpienie zespołu DRESS jest wskazaniem do odstawienia leku na stałe.

Opisano pojedyncze przypadki ciężkiego złuszczonego zapalenia skóry po leczeniu ranelinianem strontu [36].

Na podstawie analizy przeprowadzonej w Wielkiej Brytanii w latach 2004–2008 dotyczącej żylnych epizodów zakrzepowo-zatorowych w okresie 1 roku od rozpoczęcia stosowania ranelinianu strontu stwierdzono podobną częstość tych epizodów w grupie równowiekowej oraz w grupie przyjmującej inne leki przeciwwłamaniowe z powodu osteoporozy pomenopauzalnej [37]. Częstość epizodów zakrzepowo-zatorowych w populacji pacjentek leczonych ranelinianem strontu była podobna do obserwowanej w badaniach leku trzeciej i czwartej fazy.

Podsumowanie

1. Ranelinian strontu jest jednym z leków pierwszego rzutu w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej.
2. Mechanizm działania wyróżnia go spośród innych leków, wpływa bowiem jednocześnie na pobudzenie tworzenia i hamowanie resorpcji kości. Działanie leku zależy od różnych mechanizmów, w tym od aktywacji receptorów wapniowych zlokalizowanych na osteoblastach i osteoklastach i wpływu na system OPG/RANKL.
3. Lek jest skuteczny w zapobieganiu złamaniom kręgosłupa, biodra i złamaniom pozakręgowym. Skuteczność przeciwwłamaniowa w zakresie kręgosłupa nie zależy od wieku pacjentów, wyjściowych wartości gęstości mineralnej kości oraz stężenia markerów metabolizmu kostnego. Skuteczność przeciwwłamaniowa w zakresie biodra dotyczy kobiet z osteoporozą pomenopauzalną ze zwiększonym ryzykiem złamania kości.
4. Lek zwiększa gęstość mineralną kości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego i biodra. Obniża stężenie markerów resorpcji kości i podwyższa stężenie markerów tworzenia kości.
5. Szeroki zakres warunków, w jakich lek wykazuje skuteczność przeciwwłamaniową, sprawia, że jego podawanie jest bardzo atrakcyjną propozycją postępowania farmakologicznego w osteoporozie pomenopauzalnej.

Piśmiennictwo

1. Chattopadhyay N, Quinn SJ, Kifor O i wsp. The calcium-sensing receptor (CaR) is involved in strontium ranelate-induced osteoblast proliferation. *Biochem Pharmacol* 2007; 74: 438–447.
2. Takaoka S, Yamaguchi T, Yano S i wsp. The calcium-sensing receptor (CaR) is involved in strontium ranelate-induced osteoblast differentiation and mineralization. *Horm Metab Res* 2010; Jun 17 (Epub).
3. Hurtel AS, Mentaverri R, Caudrillier A i wsp. The calcium-sensing receptor is involved in strontium ranelate-induced osteoclast apoptosis. New

- insights into the associated signaling pathways. *J Biol Chem* 2009; 284: 575–584.
4. Fromiguet O, Hay E, Barbara A i wsp. Calcium sensing receptor-dependent and receptor-independent activation of osteoblast replication and survival by strontium ranelate. *J Cell Mol Med* 2009; 13: 2189–2199.
5. Atkins GJ, Welldon KJ, Halbout P i wsp. Strontium ranelate treatment of human primary osteoblasts promotes an osteocyte-like phenotype while eliciting an osteoprotegerin response. *Osteoporos Int* 2009; 20: 653–664.
6. Gulhan I, Bilgili S, Gunaydin R i wsp. The effect of strontium ranelate on serum insulin like growth factor-1 and leptin levels in osteoporotic post-menopausal women: a prospective study. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278: 437–441.
7. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD i wsp. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis — a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2060–2066.
8. Meunier PJ, Roux C, Seeman E i wsp. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459–468.
9. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC i wsp. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2816–2822.
10. Bruyere O, Detilleux J, Decock C i wsp. Relationship between changes in bone mineral density and vertebral fracture incidence: an analysis of the last 3 years of an 8-year treatment with strontium ranelate. *Osteoporos Int* 2009; 20 (suppl. 1): S11.
11. Roschger P, Manjubala I, Zoeger N i wsp. Bone material quality in transiliac bone biopsies of postmenopausal osteoporotic women after 3 years of strontium ranelate treatment. *J Bone Miner Res* 2010; 24: 891–900.
12. Ringe JD, Doherty JG. Absolute risk reduction in osteoporosis: assessing treatment efficacy by number needed to treat. *Rheumatol Int* 2010; 30: 863–869.
13. Arlot ME, Jiang Y, Genant HK i wsp. Histomorphometric and microCT analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 215–222.
14. Chenghao L, Oskar P, Siegel S i wsp. Strontium is incorporated into mineral crystals only in newly formed bone during strontium ranelate treatment. *Am J Bone Miner Res* 2010; 25: 968–975.
15. Marguis P, Roux C, de la Loge C i wsp. Strontium ranelate prevents quality of life impairment in post-menopausal women with established vertebral osteoporosis. *Osteoporos Int* 2008; 19: 503–510.
16. Seeman E, Boonen S, Borgstrom F i wsp. Five years treatment with strontium ranelate reduces vertebral and nonvertebral fractures and increases the number and quality of remaining life-years in women over 80 years of age. *Bone* 2010; 46: 1038–1042.
17. Recker RR, Marin F, Ish-Shalom S i wsp. Comparative effects of teriparatide and strontium ranelate on bone biopsies and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1358–1368.
18. Seeman E, Vellas B, Benhamou C i wsp. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1113–1120.
19. Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S i wsp. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1736–1738.
20. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S i wsp. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1687–1695.
21. Seeman E, Devogelaer JP, Lorenc R i wsp. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fractures in patients with osteopenia. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 433–438.
22. Roux C, Reginster JY, Fechtenbaum J i wsp. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 536–542.
23. Collette J, Bruyere O, Kaufman JM i wsp. Vertebral anti-fracture efficacy of strontium ranelate according to pre-treatment bone turnover. *Osteoporos Int* 2010; 21: 233–241.
24. Reginster JY, Deroisy R, Dougados M i wsp. Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: the randomized, two-year, double-masked, dose-ranging, placebo-controlled PREVOS trial. *Osteoporos Int* 2002; 13: 925–931.
25. Bruyere O, Roux C, Detilleux J i wsp. Relationship between bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with strontium ranelate. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3076–3081.
26. Bruyere O, Collette J, Rizzoli R i wsp. Relationship between 3-month changes in biochemical markers of bone remodelling and changes in bone mineral density and fracture incidence in patients treated with strontium ranelate for 3 years. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1031–1036.

27. Hiligsmann M, Bruyere O, Register JY. Cost-effectiveness of strontium ranelate versus risedronate in the treatment of postmenopausal osteoporotic women aged over 75 years. *Bone* 2010; 46: 440–446.
28. Hiligsmann M, Bruyere O, Register JY. Cost-utility of long-term strontium ranelate treatment for postmenopausal osteoporotic women. *Osteoporos Int* 2010; 21: 157–165.
29. Borgstrom F, Strom O, Coelho J i wsp. The cost-effectiveness of strontium ranelate in the UK for the management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010; 21: 339–349.
30. Rizzoli R, Laroche M, Krieg MA i wsp. Strontium ranelate and alendronate have differing effects on distal tibia bone microstructure in women with osteoporosis. *Rheumatol Int* 2010; May 29 (Epub).
31. Breart G, Cooper C, Meyer O i wsp. Osteoporosis and venous thromboembolism: a retrospective cohort study in the UK General Practice Research Database. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1181–1187.
32. Busse B, Jobke B, Hahn M i wsp. Effects of strontium ranelate administration on bisphosphonate-altered hydroxyapatite: Matrix incorporation of strontium is accompanied by changes in mineralization and microstructure. *Acta Biomater* 2010; Jul 20 (Epub).
33. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Avramidis A i wsp. Effect of strontium ranelate on lumbar spine mineral density in women with established osteoporosis previously treated with teriparatide. *Horm Metab Res* 2009; 41: 559–562.
34. Jonville-Bera AP, Crickx B, Aaron L i wsp. Strontium ranelate-induced DRESS syndrome: first two case reports. *Allergy* 2009; 64: 658–659.
35. Pernicova I, Middleton ET, Aye M. Rash, strontium ranelate and DRESS syndrome put into perspective. European Medicine Agency on the alert. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1811–1812.
36. Smith EV, Shipley DR. Severe exfoliative dermatitis caused by strontium ranelate: two cases of a new drug reaction. *Age Ageing* 2010; 39: 401–403.
37. Osborne V, Layton D, Perrio N i wsp. Incidence of venous thromboembolism in users of strontium ranelate: an analysis of data from a prescription-event monitoring study in England. *Drug Saf* 2010; 33: 579–591.



Parathormon i jego analogi — mechanizmy molekularne działania a skuteczność w leczeniu osteoporozy

Parathyroid hormone and its analogues — molecular mechanisms of action and efficacy of osteoporosis therapy

Waldemar Misiorowski

Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2011; 62 (1): 73-78

Streszczenie

Większość leków stosowanych obecnie w terapii osteoporozy wykazuje działanie przeciwresorpcyjne, tzn. spowalnia utratę masy kostnej poprzez hamowanie resorpcji kostnej. Są one idealne w leczeniu mającym na celu zapobieganie postępowi osteoporozy, wykazują jednak ograniczoną przydatność, kiedy choroba jest zaawansowana, a architektura kości uszkodzona. Redukcja ryzyka złamań, uzyskiwana w trakcie leczenia antyresorpcyjnego, jest dla chorych z ciężką osteoporozą niewystarczająca, aby powstrzymać postępujące pogorszenie jakości ich życia i rosnące zagrożenie przedwczesnym zgonem. Działanie otrzymywanego w technologii inżynierii genetycznej analogu parathormonu (PTH), rekombinowanego N-końcowego fragmentu 1-34 ludzkiego parathormonu (teryparatydu; 1-34 rhPTH) wyraża się nasileniem obrotu kostnego i promuje tworzenie nowej kości poprzez stymulowanie aktywności osteoblastów w większym stopniu niż aktywności osteoklastów. Anaboliczne działanie PTH obejmuje zarówno bezpośredni wpływ na linię komórkową osteoblasta, jak i wiele działań pośrednich, poprzez regulacyjny wpływ PTH na wybrane czynniki wzrostowe, np. insulinopodobny czynnik wzrostowy 1 (IGF-1) lub sklerostynę. Mechanizmy molekularne odpowiadające za rzeczywisty efekt anaboliczny PTH pozostają jednak w większości nieznane. Badania kliniczne wykazały, że leczenie analogami PTH skutecznie zapobiega wszystkim typom złamań osteoporotycznych u kobiet po menopauzie i starszych mężczyzn z zaawansowaną osteoporozą. Szczególne nadzieje budzi możliwość zastosowania PTH w leczeniu osteoporozy posteroïdowej ze względu na dominujące w tej patologii zahamowanie kości otworzenia. Względnie krótkotrwałe leczenie analogiem PTH (24 miesiące) powinno się następnie kontynuować, stosując leczenie antyresorpcyjne. (Endokrynol Pol 2011; 62 (zeszyt edukacyjny II): 32-36)

Słowa kluczowe: osteoporoza, leczenie, parathormon, teryparatyd

Abstract

Most medical agents currently applied in osteoporosis therapy act by inhibiting bone resorption and reducing bone remodelling, i.e. they inhibit the process of bone mass loss by suppressing bone resorption processes. These drugs provide an ideal therapeutic option to prevent osteoporosis progression. They however have a rather limited usefulness when the disease has already reached its advanced stages with distinctive bone architecture lesions. The fracture risk reduction rate, achieved in the course of anti-resorptive therapy, is insufficient for patients with severe osteoporosis to stop the downward spiral of their quality of life (QoL) with a simultaneously increasing threat of premature death. The activity of the N-terminal fragment of 1-34 human parathormone (teriparatide — 1-34 rhPTH), a parathyroid hormone (PTH) analogue obtained via genetic engineering, is expressed by increased bone metabolism, while promoting new bone tissue formation by stimulating the activity of osteoblasts more than that of osteoclasts. The anabolic activity of PTH includes both its direct effect on the osteoblast cell line, and its indirect actions exerted via its regulatory effects on selected growth factors, e.g. IGF-1 or sclerostin. However, the molecular mechanisms responsible for the actual anabolic effects of PTH remain mostly still unclear.

Clinical studies have demonstrated that therapeutic protocols with the application of PTH analogues provide an effective protection against all osteoporotic fracture types in post-menopausal women and in elderly men with advanced osteoporosis. Particular hopes are pinned on the possibility of applying PTH in the therapy of post-steroid osteoporosis, mainly to suppress bone formation, the most important pathological process in this regard.

The relatively short therapy period with a PTH analogue (24 months) should then be replaced and continued by anti-resorptive treatment. (Pol J Endocrinol 2011; 62 (education supplement II): 32-36)

Key words: osteoporosis, treatment, parathyroid hormone, teriparatide

Wstęp

Zasadniczym celem leczenia osteoporozy jest zapobieganie złamaniom. Większość obecnie stosowanych w tym celu leków stanowią leki przeciwresorpcyjne, spowalniające

utrata masy kostnej w mechanizmie hamowania resorpcji kostnej. Jest to mechanizm działania zarejestrowanych do leczenia osteoporozy bisfosfonianów, estrogenów, selektywnych modulatorów receptora estrogenowego kalcytoniny i denosumabu [1]. Leki antyresorpcyjne



Dr med. Waldemar Misiorowski, Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
e-mail: w_misiorowski@wp.pl

[uwzględniając aktualne ograniczenia w stosowaniu hormonalnego leczenia zastępczego związane z wynikami badań *Women's Health Initiative* (WHI) oraz *The Million Women Study* (MWS)] są idealne w leczeniu mającym na celu zapobieganie postępowi osteoporozy, wykazują jednak ograniczoną przydatność, kiedy choroba jest zaawansowana, a architektura kości uszkodzona [2, 3].

We wszystkich opublikowanych randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych pacjenci z osteoporozą w trakcie terapii lekami antyresorpcyjnymi doznawali nowych złamań znacznie rzadziej niż otrzymujący placebo, jednak w dalszym ciągu ich doznawali. W badaniu *Fracture Intervention Trial* (FIT) w trakcie 3-letniej obserwacji u 8% chorych leczonych alendronianem doszło do nowego złamania kręgu (w porównaniu do 15% otrzymujących placebo) [4, 5]. W 3-letnim badaniu *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation* (MORE) nowe złamania kręgow stwierdzono u 14,7% leczonych raloksyfenem w porównaniu z 21,2% otrzymującymi placebo [6]. Chorzy z ciężką osteoporozą i licznymi złamaniami trzonów kręgowych są szczególnie narażeni na kolejne złamania osteoporotyczne, niezależnie od stosowanego leczenia antyresorpcyjnego. U tych osób 50-procentowa redukcja ryzyka złamań uzyskiwana w trakcie leczenia antyresorpcyjnego jest więc niewystarczająca, aby powstrzymać postępujące pogorszenie jakości życia i rosnące zagrożenie przedwczesnym zgonem [3].

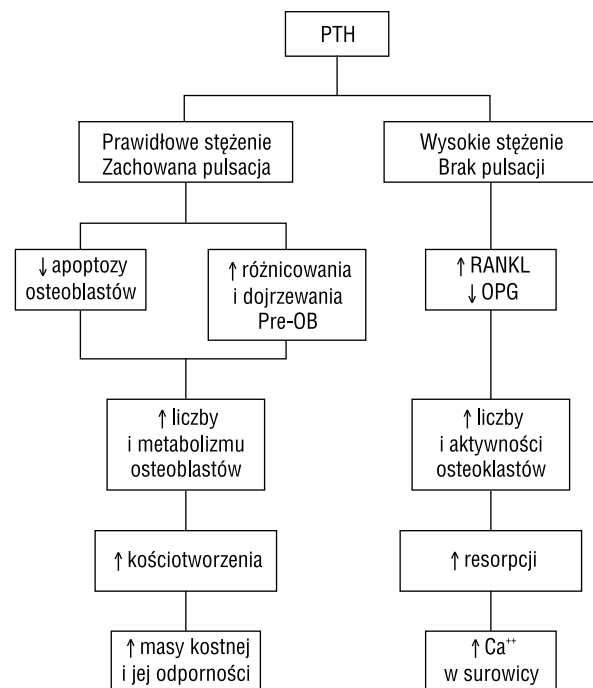
Przełomem w postępowaniu u pacjentów z ciężką osteoporozą jest całkowicie nowa strategia leczenia, wykorzystująca czynniki stymulujące odbudowę kości [m.in. analogi parathormonu (PTH) i sole strontu]. Zdolność czynników anabolicznych do znaczniejszej poprawy gęstości mineralnej kości (BMD, *bone mineral density*) niż w wyniku stosowania leków antyresorpcyjnych sugeruje, że mogą one również w większym stopniu redukować ryzyko złamań [7–9].

Analogi parathormonu

Endogenne PTH jest wydzielany przez 4 gruczoły przytarczyczne, głównie jako peptyd 84-aminokwasowy [PTH (1–84)] [10]. Sekrecja PTH jest regulowana stężeniem wapnia w surowicy, z którym pozostaje w układzie ujemnego sprzężenia zwrotnego za pośrednictwem błonowego receptora wapniowego (CaR, *calcium receptor*) [11]. W odpowiedzi na hipokalcemię PTH nasila cewkową reabsorpcję wapnia oraz pośrednio — poprzez stymulację nerkowej 1- α hydroksylazy i wzrost syntezy kalcitriolu — wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego. Wpływ endogennego PTH na homeostazę kostną jest złożony, jednak wydaje się, że bardziej służy utrzymywaniu normokalcemii przez działanie na tempo remodelingu niż regulacji masy kostnej. W fizjologicznym zakresie stężeń PTH stymuluje w równym stopniu aktywność kościotwórczą

osteoblastów, co kościogubną osteoklastów [12]. O ile jednak prawidłowe stężenia i pulsacyjny charakter sekrecji PTH sprzyjają raczej kościotworzeniu, o tyle w sytuacji stale podwyższonego stężenia PTH, charakterystycznego zarówno dla pierwotnej, jak i wtórnej nadczynności przytarczyc, wyraźnie dominuje nasilenie osteoklastycznej resorpcji kostnej i uwalnianie wolnego jonu wapniowego kości do płynu zewnątrzkomórkowego (ryc. 1).

Przyjmuje się, że zasadnicza aktywność biologiczna endogennego PTH (1–84) zależy od sekwencji fragmentu N-końcowego, dlatego stosowany w praktyce klinicznej skrócony N-końcowy, 34-aminokwasowy analog hPTH (1–34) (teryparatyd) zachowuje właściwości całej cząsteczki [13]. Większość działań PTH oraz jego ewolucyjnego analogu, peptydu podobnego do parathormonu (PTHrP, *parathyroid hormone related peptide*) [14], jest mediowana przez receptor typu 1 dla PTH (receptor PTH-PTHrP), rozpoznającego i aktywowanego wspomnianą sekwencją N-końcową aminokwasów [15]. Receptor dla PTH należy do klasy receptorów błonowych, charakteryzujących się heptahelikalną strukturą białkową związaną z białkiem G i cyklazą adenylową. Receptor PTH lokalizuje się w kości jedynie na powierzchni osteoblastów. Podstawowe działanie fizjologiczne PTH, jakim jest utrzymywanie normokalcemii przez nasilenie osteoklastycznej resorpcji kostnej



Rycina 1. Działanie parathormonu (PTH): anaboliczne lub kataboliczne zależy od wielkości i charakteru sekrecji. OPG — osteoprotegeryna; RANKL — ligand receptora aktywującego jądrowy czynnik NFκB

Figure 1. PTH activity: anabolic or catabolic, depending on secretion rate and character. OPG — osteoprotegerin; RANKL — receptor activator of NFκB ligand

i uwalnianie wolnego jonu wapniowego do przestrzeni zewnątrzkomórkowej, stanowi więc działanie pośrednie. W preosteoblastach PTH [16] nasila produkcję cytokiny RANKL (*receptor activator of NFkappaB ligand*), należącej do nadrodziny czynników wzrostowych guza (TNF, *tumor necrosis factor*), jednocześnie zmniejszając uwalnianie rozpuszczalnego „niemego” receptora dla RANKL, osteoprotegeryny (OPG, *osteoprotegerin*) [17–19]. Zwiększa to dostępność RANKL dla czynnościowego receptora RANK, lokalizowanego na powierzchni komórek linii rozwojowej monocyt/makrofag–osteoblast [20]. Tą drogą RANKL nasila proliferację/różnicowanie/fuzję/dojrzwianie i aktywność metaboliczną osteoklastów, prowadząc w konsekwencji do nasilenia osteolizy.

Jednocześnie w osteoblastach PTH aktywuje kluczowe dla ich czynności szlaki cAMP-zależnej kinazy białkowej A i wapniozależnej kinazy białkowej C, a także kinazy MAP oraz fosfolipazy A i D [21]. Kompleks PTH–receptor ulega także internalizacji i może wywierać istotny wpływ regulujący transkrypcję genów [22]. Konkretny szlak sygnałowy, odpowiedzialny za anaboliczne działanie PTH pozostaje nieznany, zwłaszcza że stanowi ono sumę bezpośredniego wpływu PTH na linię komórkową osteoblastów oraz działań pośrednich, poprzez regulacyjny wpływ PTH na wybrane czynniki wzrostowe kości i substancje do nich antagonistyczne. Parathormon wykazuje w stosunku do osteoblastów działanie mitogenne i hamuje ich apoptozę [23]. W konsekwencji zwiększa się liczba komórek kościotwórczych. Parathormon indukuje w tkance kostnej syntezę insulinopodobnego czynnika wzrostowego 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*), silnego czynnika anabolicznego kości [21, 24, 25]. Jednocześnie PTH hamuje ekspresję pochodzącego z osteocytów białka SOST (sklerostyny), blokującego aktywność szlaku Wnt- β -katenina, który odpowiada za promocję procesów transkrypcyjnych, prowadzących do wzrostu liczby i aktywności osteoblastów [21, 26]. Mechanizm anabolicznego działania PTH obejmuje także przejściową fazę przygotowania powierzchni kości wraz z syntezą metaloproteinaz macierzy kostnej. Inne działania to modulacja wydzielanych lokalnie czynników parakrynnych (transformujący czynnik wzrostu), enzymów i innych substancji (w tym postaglandyn), uczestniczących w procesach replikacji komórkowej i stymulowania kościotworzenia [27–30]. Niewiele natomiast wiadomo na temat roli receptora typu 2 dla PTH [33], aktywowanego przez C-końcowy odcinek PTH (1–84), a także przez C-końcowe fragmenty PTH, uwalniane bezpośrednio z przystarczyc lub powstające w wyniku obwodowej degradacji hormonu. Wydaje się, że C-końcowe fragmenty PTH nasilają apoptozę osteocytów [34], zaś w hodowlach pobudzają syntezę fosfatazy zasadowej i innych markerów aktywności osteoblastów [35]. Nie można więc wykluczyć, że działanie terapeutyczne całej

cząsteczki PTH (1–84) może różnić się nieznacznie od działania teryparatydu [36]. Nie umniejszając znaczenia tych obserwacji, należy jednak podkreślić, że mechanizm molekularny odpowiadający za rzeczywisty efekt anaboliczny PTH pozostaje w większości nieznany. Podobnie, nie jest do końca jasne, dlaczego przerywane podawanie małych dawek egzogennej PTH lub teryparatydu działa głównie anabolicznie i w efekcie różni się od ekspozycji na długotrwale podwyższone stężenie PTH, z dominującym katabolizmem kości korowej [31, 32]. Wydaje się, że jednorazowe podanie krótkodziałającego preparatu PTH lub jego analogu może tu imitować pojedynczy prawidłowy puls sekrecyjny endogennej hormonu.

Zastosowanie kliniczne

Otrzymywany w drodze bioinżynierii N-końcowy fragment 1–34 ludzkiego parathormonu [rhPTH (1–34), teryparatyd], podawany w sposób przerywany, okazał się czynnikiem promującym formowanie nowej kości i przyrost masy kostnej w stopniu dużo silniejszym niż leki antyresorpcyjne. Badania przeprowadzone na zwierzętach oraz wstępne wyniki badań klinicznych wykazały, że przerywane leczenie PTH powoduje znamienny wzrost masy kości gąbczastej oraz nie wpływa na kość korową lub powoduje jedynie nieznaczny jej ubytek [37, 38]. Wpływ leczenia teryparatydem na ryzyko złamań osteoporotycznych kręgow i pozakręgowych u kobiet po menopauzie oceniano w badaniu klinicznym *Fracture Prevention Trial*, którym objęto 1637 kobiet po menopauzie z potwierdzoną osteoporozą [39]. Po 18 miesiącach leczenie codziennymi iniekcjami podskórnymi 20 μ g teryparatydu spowodowało znamiennej redukcję ryzyka nowych złamań kręgow o 65% i pozakręgowych o 54% w porównaniu z placebo. Ponadto leczenie teryparatydem przyczyniło się do znamiennej, zależnej od dawki wzrostu BMD kręgosłupa lędźwiowego, kości udowej i całego szkieletu w porównaniu z placebo ($p < 0,001$ dla wszystkich wartości). Podobnie, jak w przypadku leków antyresorpcyjnych, zmniejszenie ryzyka złamań jedynie częściowo można tu tłumaczyć wzrostem BMD. Redukcję ryzyka złamań kręgow obserwowano także u kobiet po menopauzie leczonych rekombinowanym PTH (1–84), jednak wysoki odsetek pacjentek, które nie ukończyły badania, znacznie ograniczył możliwości statystycznej oceny zjawiska [40]. Korzystny wpływ leczenia analogami PTH na BMD wykazano również u mężczyzn z zaawansowaną osteoporozą. U 437 mężczyzn z niską BMD, w krótkotrwałej obserwacji, leczenie rekombinowanym ludzkim PTH (1–34) (teryparatyd podskórnie 20–40 μ g/d. przez 2–15 miesięcy) powodowało wzrost BMD w kręgosłupie lędźwiowym i biodrze (ale nie w kości promieniowej i *total body*) oraz nasilało obrót kostny. W badaniu nie oceniano wpływu leczenia na

ryzyko złamań, jednak podobieństwo oddziaływania na BMD i BTM z obserwowanym w badaniach klinicznych u kobiet, w których analizowano wpływ tej terapii także na częstość złamań, wskazuje na przydatność teryparatydu u obu płci [41]. Badania histomorfometryczne preparatów biopsyjnych kości osób leczonych teryparatydem wykazują nie tylko wzrost objętości beleczek kostnych, ale także ich bezwzględnej liczby, połączeń międzybeleczkowych i poprawę mikroarchitektury kości gąbczastej oraz zwiększenie grubości kości korowej [42, 43]. Ponadto wydaje się, że PTH w większym stopniu stymuluje kościotworzenie na podokostnowej powierzchni kości, co zwiększa apozycję okołokostnową [44]. Powoduje to korzystne zmiany geometrii kości i zwiększanie jej wymiarów, co w konsekwencji prowadzi do poprawy odporności mechanicznej kości [45].

Planowane na 3 lata badanie zostało przedwcześnie przerwane (średnio po 19 miesiącach leczenia). Przyczyną było wykazanie rozwoju nowotworu kości (osteosarkoma) u szczurów, którym przez prawie całe ich życie podawano ponadfizjologiczne dawki teryparatydu [46, 47]. Nie odnotowano rozwoju jakichkolwiek zmian kostnych u innych traktowanych w taki sposób gatunków zwierząt (w tym małp) [48]. Pojedynczy przypadek osteosarkoma, opisany u kobiety leczonej teryparatydem przez 1 rok, w odniesieniu do ponad 600 000–800 000 osób stosujących lek, interpretuje się jako zgodny z populacyjnym ryzykiem wystąpienia tego niezwykle rzadkiego nowotworu [49]. Jednak wobec zaistniałych obaw onkologicznych czas stosowania analogów PTH ograniczono do 24 miesięcy (FDA, EMEA). Bezwzględny przeciwwskazaniem do przyjmowania analogów PTH jest jakiekolwiek obciążenie onkologiczne — aktualne lub w przeszłości, choroba Pageta i napromieniowanie kości w przeszłości. Lek jest także przeciwwskazany u dzieci.

Szczególne nadzieje budzi możliwość zastosowania PTH w leczeniu osteoporozy posteroïdowej ze względu na dominujące w tej patologii zahamowanie kościotworzenia [50]. W badaniu klinicznym, porównującym *head-to-head* teryparatyd z alendronianem u kobiet i mężczyzn z osteoporozą posteroïdową, po 18 miesiącach wykazano znamienne większy przyrost gęstości mineralnej i mniejszą liczbę złamań kręgow w grupie leczonej PTH (1–34) [51].

Względnie krótkotrwałe leczenie anaboliczne (24 miesiące) rodzi oczywiste pytanie: co robić po zakończeniu terapii? Obserwacje pochodzące z dużych badań klinicznych wskazują, że zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn po zakończeniu leczenia teryparatydem dochodzi do szybkiego ubytku masy kostnej, o ile nie podejmą oni natychmiast terapii antyresorpcyjnej [52]. Również w badaniu klinicznym nad leczeniem osteoporozy pomenopauzalnej rhPTH (1–84) wykazano korzystny wpływ kontynuowania terapii alendronianem po zakończeniu podawania

preparatu PTH [53, 54]. Wnioski z istniejących danych należy formułować ostrożnie ze względu na brak badań prospektywnych, małą populację badanych, a zwłaszcza brak oceny wpływu leczenia antyresorpcyjnego po zakończeniu przyjmowania analogów PTH na częstość złamań. Wydaje się jednak, że leczenie antyresorpcyjne, zapobiegające ubytkowi masy kostnej po odstawieniu teryparatydu, powinno być rekomendowane [55].

Konieczność codziennego podskórnego wstrzykiwania analogów PTH w znaczący sposób ogranicza akceptację chorych do stosowania leku. W niedalekiej przyszłości alternatywę może stanowić specjalnie skonstruowany plaster, zapewniający szybkie, „pulsowe” podanie teryparatydu drogą przezskórną. W skład systemu do przezskórnego podawania leku wchodzi przylepiec o powierzchni 5 cm², w którego centrum osadzono 1300 tytanowych mikroigieł o długości około 190 μm z końcami opłaszczonymi teryparatydem. Niedawno opublikowane wyniki badania klinicznego fazy drugiej wykazały nie tylko porównywalny wpływ leczenia (*non-inferiority*) teryparatydem podawanym przezskórnie i teryparatydem podawanym we wstrzyknięciach podskórnych na BMD kręgow i aktywność markerów obrotu metabolicznego kości, ale też większy przyrost BMD bliższej nasady kości udowej (*superiority*) u chorych leczonych przezskórnie [56].

Wprowadzenie analogów PTH do leczenia osteoporozy przynosi szczególną korzyść chorym z zaawansowaną chorobą, z wysokim ryzykiem złamań. Teryparatyd jest obecnie jedynym lekiem odtwarzającym strukturę tkanki kostnej niezależnie od stopnia jej początkowej destrukcji. Jednocześnie jednak względne zmniejszenie częstości złamań u leczonych teryparatydem jedynie nieznacznie przewyższa redukcję ryzyka złamań uzyskiwaną po terapii nowoczesnymi lekami antyresorpcyjnymi.

Rodzą się też pytania:

- czy skutek terapeutyczny byłby lepszy po podzieleniu terapii na krótsze cykle (leczenie „przerywane”)?
 - czy leczenie dłuższe niż 18–24 miesiące przyniosłoby większą korzyść?
 - czy pacjent odniósłby korzyść, powtarzając leczenie jakiś czas po pierwszym kursie (leczenie „cykliczne”)?
- Na te i na kolejne pytania nie ma jeszcze odpowiedzi.

Piśmiennictwo

1. Cummings SR, Karpf DB, Harris F i wsp. Improvements in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med* 2002; 112: 281–289.
2. Lewiecki EM. Non-responders to osteoporosis therapy. *J Clin Densit* 2003; 6: 307–314.
3. Miller PD. Greater risk, greater benefits: true or false (editorial). *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 538–541.
4. Black DM, Thompson DE, Bauer DC i wsp. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: The Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118–4124.
5. Ensrud KE, Black DM, Palermo L i wsp. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2617–2624.

6. Ettinger B, Black MD, Mitlak BH i wsp. Reduction of vertebral risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282: 637–645.
7. Wasnisch RD, Miller PD. Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 85: 231–236.
8. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnisch RD i wsp. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1586–1592.
9. Mosekilde L, Sogaard CH, McOsker JE, Wronski TJ. PTH has a more pronounced effect on vertebral bone mass and biochemical competence than antiresorptive agents (estrogen and bisphosphonate) — assessed in sexually mature, ovariectomized rats. *Bone* 1994; 15: 401–408.
10. Kronenberg HM, Bringham FR, Segre GV, Potts JT. Parathyroid hormone biosynthesis and metabolism. W: Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA (red.). *The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts*. Raven Press, New York 1994: 125–137.
11. Brown EM. Homeostatic mechanisms regulating extracellular and intracellular calcium metabolism. W: Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA (red.). *The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts*. Raven Press, New York 1994: 15–54.
12. Chambers TJ, Hall JI. Cellular and molecular mechanisms in the regulation and function of osteoclasts. *Vit Hormones* 1991; 46: 86.
13. Rabbani SA, Mitchell J, Roy DR i wsp. Influence of the amino-terminus on in vitro and in vivo biological activity of synthetic parathyroid hormone and parathyroid hormone-like peptides of malignancy. *Endocrinology* 1988; 123: 2709.
14. Jhappner H, Abou-Samra AB, Freeman MW i wsp. A G protein-linked receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Science* 1991; 254: 1024.
15. Goltzman D, Hendy GN, Banville D. Parathyroid hormone-like peptide: Molecular characterization and biological properties. *Trends Endocrinol Metab* 1989; 1: 39.
16. Rouleau MF, Mitchell J, Goltzman D. In vivo distribution of parathyroid hormone receptors in bone: Evidence that a predominant osseous target cell is not the mature osteoblast. *Endocrinology* 1988; 123: 187.
17. Lee SK, Lorenzo JA. Parathyroid hormone stimulates TRANCE and inhibits osteoprotegerin messenger ribonucleic acid expression in murine bone marrow cultures: Correlation with osteoclast-like cell formation. *Endocrinology* 1999; 140: 3552.
18. Ma YL, Cain RL, Halladay DL i wsp. Catabolic effects of continuous human PTH (1-38) in vivo is associated with sustained stimulation of RANKL and inhibition of osteoprotegerin and gene-associated bone formation. *Endocrinology* 2001; 142: 4047–4054.
19. Onyia JE, Miles RR, Yang X i wsp. In vivo demonstration that human parathyroid hormone 1-38 inhibits the expression of osteoprotegerin in bone with the kinetics of an immediate early gene. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 863–871.
20. Takahashi N, Udagawa N, Takami M i wsp. Cells of bone: osteoclast generation. W: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA. (red.). *Principles of bone biology*. Wyd. 2. Academic Press, San Diego 2002: 109.
21. Dempster DW, Cosman F, Parisien M, Shen V, Lindsay R. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *Endocr Rev* 1993; 14: 690–709.
22. Pickard BW, Hodsman AB, Fraher LJ, Watson PH. Type 1 parathyroid hormone receptor (PTH1R) nuclear trafficking: association of PTH1R with importin alpha1 and beta. *Endocrinology* 2006; 147: 3326–3332.
23. Jilka RL, Einstein RS, Bellido T i wsp. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1999; 104: 439–446.
24. Canalis E, Centrella M, Burch W, McCarthy TL. Insulin-like growth factor I mediates selective anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures. *J Clin Invest* 1989; 83: 60–65.
25. McCarthy TL, Centrella M, Canalis E. Parathyroid hormone enhances the transcript and polypeptide levels of insulin-like growth factor in osteoblast-enriched cultures from fetal rat bone. *Endocrinology* 1989; 124: 1247–1253.
26. Bellido T, Ali AA, Gubrij I i wsp. Chronic elevation of parathyroid hormonein mice reduces expression of sclerostinby osteocytes: a novel mechanism for hormonalcontrol of osteoblastogenesis. *Endocrinology* 2005; 146: 4577–4583.
27. Canalis E, Hock JM, Raisz LG. Anabolic and catabolic effects of parathyroid hormone on bone and interactions within growth factors. W: Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA (red.). *The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts*. Raven Press, New York 1994.
28. Mori S, Jee WS, Li XI. Production of new trabecular bone in osteopenic ovariectomized rats by prostaglandin E2. *Calcif Tissue Int* 1992; 50: 80–87.
29. Centrella M, McCarthy TL, Canalis E. Parathyroid hormone modulates transforming growth factor-beta activity and binding in osteoblast-enriched cell cultures from fetal rat parietal bone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 5889–5893.
30. Van Leeuw JPTM, Bos MP, Hermann-Erlee MPM. Parathyroid hormone-induced ornithine decarboxylase activity in fetal rat osteoblasts. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 485–492.
31. Hock JM, Gera I. Effects of continuous and intermittent administration and inhibition of the anabolic response of bone to parathyroid hormone. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 65–72.
32. Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 905–916.
33. Usdin TB, Gruber C, Bonner TI. Identification and functional expression of a receptor selectively recognizing parathyroid hormone, the PTH2 receptor. *J Biol Chem* 1995; 270: 154–155.
34. Divieti P, Inomata N, Singh R i wsp. Receptors for the carboxyl-terminal region of PTH (1-84) are highly expressed in osteocytic cells. *Endocrinology* 2001; 142: 916–925.
35. Sutherland MK, Rao LG, Wylie JN i wsp. Carboxyl-terminal parathyroid hormone peptide (53-84) elevates alkaline phosphatase and osteocalcin mRNA levels in SaOS-2 cells. *J Bone Miner Metab* 1994; 9: 453–458.
36. Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringham FR. Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. *Endocr Rev* 2005; 26: 78–113.
37. Lindsay R, Nieves J, Formica C i wsp. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet* 1997; 350: 550–556.
38. Cosman F, Nieves J, Woelfert L i wsp. parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 925–931.
39. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR i wsp. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434–1441.
40. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP i wsp. Effect of Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-84) on Vertebral Fracture and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis: A Randomized Trial. *Ann Int Med* 2007; 146: 326–340.
41. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S i wsp. The effect of teriparatide therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 9–17.
42. Dempster DW, Cosman F, Kurland E i wsp. Effects of daily treatment of parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1846–1853.
43. Hodsman AB, Kiesel M, Adachi JD, Fraher LJ, Watson PH. Histomorphometric evidence for increased bone turnover without change in cortical thickness or porosity after 2 years of cyclical hPTH(1-34) therapy in women with severe osteoporosis. *Bone* 2000; 27: 311–318.
44. Tam C, Heersche J, Murray T i wsp. Parathyroid hormone stimulates the bone apposition rate independently of its resorptive action: differential effects of intermittent and continuous administration. *Endocrinology* 1982; 110: 506.
45. Uusi-Rasi K, Beck TJ, Oreskovich E i wsp. Teriparatide (rhPTH 1-34) improves the structural geometry of the hip. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1395.
46. Vahle JL, Sato M, Long GG i wsp. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human data. *Toxicol Pathol* 2002; 30: 312–321.
47. Vahle JL, Long GG, Sandusky G, Westmore M, Ma YL, Sato M. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH(1-34)] are dependent on duration of treatment and dose. *Toxicol Pathol* 2004; 32: 426–438.
48. Tashjian AH, Chabner BA. Clinical safety of recombinant human parathyroid hormone (1-34) in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women and men. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1151–1161.
49. Harper KD, Krege JH, Marcus R, Mitlak BH. Osteosarcoma and teriparatide? *J Bone Miner Res* 2007; 22: 334.
50. Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17: 144–149.
51. Saag KG, Shane E, Boonen S i wsp. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2028–2039.
52. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S i wsp. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone mineral density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 9–17.
53. Hodsman AB, Hanley DA, Ettinger MP i wsp. Efficacy and safety of human parathyroid hormone (1-84) in increasing BMD in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5212–5220.
54. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE i wsp. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 555–565.
55. Miller PD, Bilezikian JP, Deal C i wsp. Clinical use of teriparatide in the real world: Initial insights. *Endocrine Practice* 2004; 10: 139–148.
56. Cosman F, Lane NE, Bolognese MA i wsp. Effect of transdermal teriparatide administration on bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 151–158.



Denosumab — nowa opcja w leczeniu osteoporozy

Denosumab — a new option in the treatment of osteoporosis

Edward Franek

Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Warszawa
Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej, Polska Akademia Nauk, Warszawa

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2011; 62 (1): 79–83

Streszczenie

Denosumab to nazwa międzynarodowa ludzkiego, monoklonalnego przeciwciała, dopuszczonego do leczenia osteoporozy. Przeciwciało to wiąże się z ligandem RANK (RANKL), unieczynniając go. Na skutek tego dochodzi do zahamowania tworzenia się i przeżycia osteoklastów i do ich apoptozy. Efektem jest zmniejszenie resorpcji kości, a co się z tym wiąże, zwiększenie ich gęstości mineralnej (BMD). Denosumab zmniejsza też ryzyko złamań kręgosłupa i złamań pozakręgowych. Lek ten jest podobnie skuteczny w różnych stadiach upośledzenia czynności nerek, nie zaburza gojenia się złamań i nie powoduje progresji miażdżycy u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Na podstawie analizy działań niepożądanych przeprowadzonej w badaniu FREEDOM (w którym wykazano, że częstość olbrzymiej większości objawów niepożądanych występujących w trakcie jego stosowania jest podobna do obecnych w grupie otrzymującej placebo) można stwierdzić, że lek ten jest bezpieczny dla chorych. (*Endokrynol Pol* 2011; 62 (zeszyt edukacyjny II): 37–41)

Słowa kluczowe: denosumab, RANK, RANKL, złamania

Abstract

Denosumab is the international name of a human, monoclonal antibody approved for the treatment of osteoporosis. This antibody is associated with RANK ligand (RANKL), inactivating it. In consequence, the formation and survival of osteoclasts are suppressed, leading to their apoptosis. All this results in lower bone resorption, while bone mineral density (BMD) increases.

Denosumab also reduces the risk of vertebral and non-vertebral fractures. This agent is similarly effective in various stages of renal function impairment; it does not impair fracture healing processes nor contribute to atherosclerosis progression in patients with high cardiovascular risks. Following an analysis of adverse effects, performed in the FREEDOM study (in which it was demonstrated that the incidence of the majority of adverse effects observed in the course of denosumab use was similar to that in the placebo group), its safety for patients can definitely be confirmed. (*Pol J Endocrinol* 2011; 62 (education supplement II): 37–41)

Key words: denosumab, RANK, RANKL, fractures

Wstęp

Receptor aktywujący czynnik jądrowy κB (RANK, *receptor-activator of nuclear factor κB*) jest kluczowym czynnikiem pobudzającym dojrzewanie, proliferację i fuzję preosteoklastów, a także stymulującym aktywność kościogubną dojrzałych osteoklastów i przedłużającym ich przeżycie. Receptor RANK jest zbudowany podobnie jak inne receptory należące do tzw. rodziny receptora TNF, przynajmniej w zakresie domeny zewnątrzkomórkowej, podobnie zbudowanej jak cząsteczka CD40. Domena wewnątrzkomórkowa natomiast nie jest podobna do innych znanych receptorów należących do rodziny TNF.

Aktywacja receptora RANK prowadzi do uaktywnienia sygnałów wewnątrzkomórkowych, powodujących pobudzenie różnych czynników transkrypcyjnych,

które z kolei wpływają na ekspresję takich genów, jak gen receptora kalcytoniny, TRAP, CATK, integryny β , INF, NFAT2, myc, src i innych. Efektem ich aktywacji jest pobudzenie dojrzewania i czynności osteoklastów, co prowadzi do utraty masy kostnej, rozwoju osteoporozy i powstawania złamań [1, 2]. Przed tym działaniem zabezpiecza organizm w warunkach fizjologii osteoprotegeryna (OPG, *osteoprotegerin* — „chroniąca kości”), która może wiązać cząsteczkę RANKL (ligand RANK). Skutkiem tego jest uniemożliwienie związania się liganda z receptorem. Osteoprotegeryna działa zatem przeciwnie do RANKL, chroniąc przed osteoporozą.

Układ RANK/RANKL/OPG bierze także udział w patogenezie wielu innych chorób układu kostno-stawowego, wymienionych w tabeli I. Interesujący jest fakt, że układ ten uczestniczy również, jak się wydaje,



Prof. dr hab. med. Edward Franek, Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, tel.: +48 22 508 14 05, faks: +48 22 508 14 00, e-mail: edward.franek@cskmswia.pl

Tabela I. Choroby, w patogenezie których uczestniczy układ RANK/RANKL/OPG. Na podstawie [3]

Table I. Diseases, the pathogenesis of which involves participation of the RANK/RANKL/OPG system

Choroby metaboliczne kości
Choroba Pageta:
— sporadyczna (zwiększenie ekspresji RANKL, zwiększona odpowiedź osteoklastów na pobudzenie RANK)
— rodzinna (<i>familial expansile osteolysis/familial Paget disease</i> — mutacja aktywująca RANK)
— młodzieńcza (<i>juvenile Paget disease</i> — mutacja inaktywująca OPG)
Osteoporoza pomenopauzalna i wtórna (np. w przebiegu nadczynności przytarczyc, indukowana glikokortykoidami)
Nowotwory
Szpiczak mnogi
Przerzuty osteolityczne
Hiperkalcemia nowotworowa
Reumatoidalne zapalenie stawów
Miażdżyca
Choroby przyzębia

w patogenezie miażdżycy. Na przykład u myszy z wrodzonym niedoborem OPG rozwijają się zwapnienia naczyń [4], a ingerencja w układ RANK/RANKL/OPG może zmniejszać odkładanie się wapnia w naczyniach wieńcowych [5]. Możliwe zatem, że osteoporoza i miażdżyca, choroby bardzo często współwystępujące, mogą mieć wspólne podłoże patogenetyczne [6].

Jak wynika z powyższego, farmakologiczne zahamowanie układu RANK/RANKL/OPG mogło pozwolić na zmniejszenie resorpcji kości. Istniały duże nadzieje, że takie leczenie może także zmniejszać częstość złamań u chorych na osteoporozę. Pierwsze próby takiej terapii przeprowadzano przy użyciu rekombinowanej osteoprotegeryny, która nie weszła jednak w fazę zaawansowanych prób klinicznych. Jej miejsce zajmuje obecnie przeciwciało przeciwko RANKL. Funkcjonuje ono na rynku pod międzynarodową nazwą denosumab. Jest to monoklonalne, w pełni ludzkie przeciwciało typu IgG2. Poniżej przedstawiono dostępne dane z piśmiennictwa na temat jego skuteczności i bezpieczeństwa.

Wpływ denosumabu na zmniejszenie ryzyka złamań

Zmniejszenie ryzyka złamań jest najważniejszym punktem końcowym wszystkich badań leków stosowanych w osteoporozie i celem leczenia tej choroby. Działanie

przeciwzłamaniowe denosumabu oceniono w randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo badaniu FREEDOM [7]. Włączono do niego 7868 kobiet w wieku 60–90 lat, z gęstością mineralną kości (BMD, *bone mineral density*), mierzoną jako *T score* biodra i/lub kręgosłupa lędźwiowego, mieszczącą się pomiędzy –2,5 a –4,0 SD. U 24% kobiet stwierdzono złamanie kręgosłupa przy rozpoczęciu leczenia. Do kryteriów wyłączenia należało uprzednie leczenie dostnymi bisfosfonianami przez 3 lata (a jeżeli leczenie trwało krócej, warunkiem włączenia do badania był upływ co najmniej 12 miesięcy od ostatniego podania), leczenie dożylnymi bisfosfonianami, parathormonem (PTH), strontem, kalcytoniną, fluorokami, glikokortykosteroidami i innymi lekami mogącymi wpływać na BMD w okresie 6 tygodni przed badaniem. Kryterium wyłączenia były także różne choroby mogące wpływać na metabolizm kości. U wszystkich chorych w czasie badania suplementowano wapń i witaminę D.

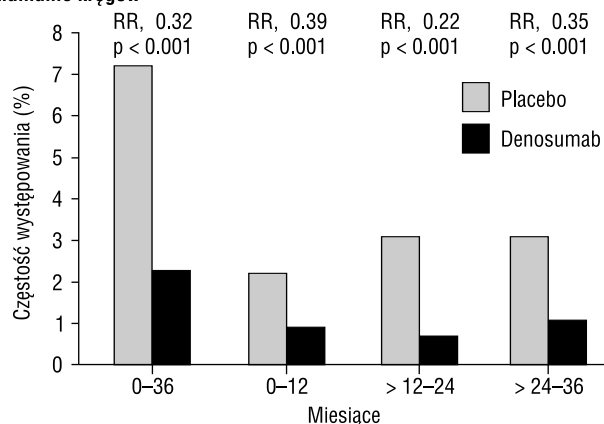
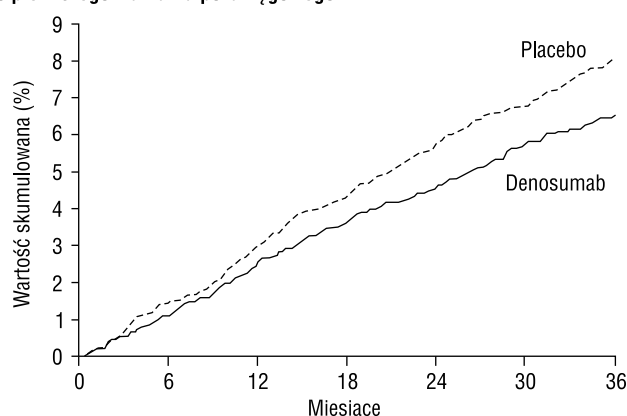
Po 3 latach doszło do znamiennej redukcji ryzyka złamań u chorych leczonych denosumabem w porównaniu z grupą, w której podawano placebo. Ryzyko wystąpienia nowego złamania kręgosłupa zmniejszyło się w tym okresie o 68% ($p < 0,001$), przy czym w pierwszym roku spadek ryzyka wynosił 61%, w drugim 78%, a w trzecim 65% (ryc. 1A). W okresie 3-letniej obserwacji bezwzględne ryzyko złamania wynosiło 7,2% w grupie, w której podawano placebo, a jedynie 2,3% w grupie leczonej denosumabem.

Ryzyko złamania jawnego klinicznie zmniejszyło się o 69%, a ryzyko wielokrotnego złamania o 61%. Z kolei ryzyko złamania pozakręgowego zmalało o 20% (bezwzględne ryzyko wynosiło 6,5% w grupie leczonej denosumabem i 8% w grupie otrzymującej placebo, $p = 0,01$), a ryzyko złamania biodra o 40% ($p = 0,04$).

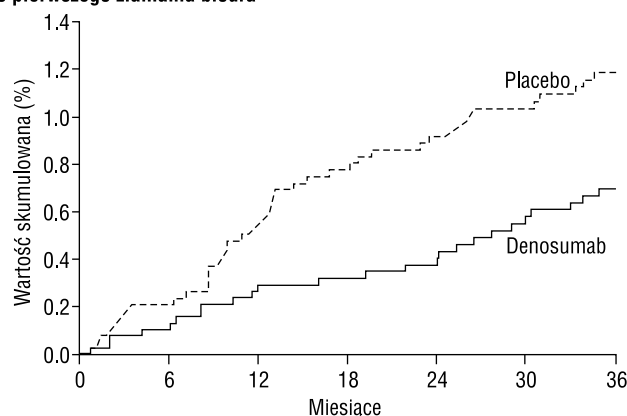
Krzywe Kaplana-Meiera prezentujące czas do wystąpienia pierwszych złamań przedstawiono na rycinie 1.

Wpływ denosumabu na BMD i markery obrotu kostnego

Wpływ denosumabu na BMD i markery obrotu kostnego oceniono w kilku badaniach. Do jednego z nich losowo przydzielono 412 kobiet w okresie pomenopauzalnym, z małą BMD, mierzoną *T score* kręgosłupa lędźwiowego –1,8 do –4,5 lub *T score* szyjki kości udowej –1,8 do –3,5, do grup leczonych denosumabem w dawce 6, 14 lub 30 mg co 3 miesiące albo też 14, 60, 100 i 210 mg co 6 miesięcy oraz do dwóch grup kontrolnych, w których podawano alendronian albo placebo [8]. Po roku podawania leku stwierdzono zależny od dawki i odstępu między przyjmowanymi dawkami wzrost BMD kręgosłupa (3–6,7%) oraz biodra (*total hip*

A. Nowe złamanie kręgow**B. Czas do pierwszego złamania pozakręgowego**

No. at Risk	3906	3750	3578	3410	3264	3121	3009
Placebo							
Denosumab	3902	3759	3594	3453	3337	3228	3130

C. Czas do pierwszego złamania biodra

No. at Risk	3906	3799	3672	3538	3430	3311	3221
Placebo							
Denosumab	3902	3796	3676	3566	3477	3397	3311

Rycina 1. Występowanie nowych złamań kręgow, pozakręgowych i złamań biodra. Pierwotny punkt końcowy, którym było wystąpienie nowych złamań kręgow oceniano po 36 miesiącach leczenia, pokazano w części **A** (lewa strona), to samo po każdym roku leczenia (słupki po prawej). Ryzyko względne (RR) oceniano dla chorych leczonych denosumabem, w porównaniu z tymi, którzy otrzymywali placebo. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące czasu do wystąpienia pierwszego złamania pozakręgowego (**B**) i pierwszego złamania biodra (**C**) oceniano w odniesieniu do osób, które nie miały żadnego złamania ani nie opuściły badania przed właściwym czasem. Liczba chorych (No. at Risk) w 36 miesiącu dotyczący tych pacjentów, którzy odbyli wizytę końcową w lub po zakończeniu „okienka czasowego” przewidywanego dla wizyty w 36. miesiącu. Przedrukowano za zgodą z: [14]

Figure 1. Incidence of new vertebral, non-vertebral, and hip fractures. The primary end point was the incidence of new vertebral fractures at 36 months (**A**, left), which is shown for each study year (**A**, right). Risk ratios (RRs) are for subjects in the denosumab-receiving group, as compared with those receiving a placebo. Kaplan–Meier curves for the time period to the first non-vertebral fracture (**B**) and the first hip fracture (**C**) were determined on the basis of the subjects who did not have any fracture or who did not leave the study before the relevant time. The subjects at risk at 36 months included all those patients who completed the end-of-study visits at or after the start of the window for the 36-month visit. Reprinted from [14], with permission

1,9–3,6%), a także szybkie i odwracalne zmniejszenie stężeń markerów obrotu kostnego (np. zmniejszenie stężenia C-końcowego telopeptydu kolagenu typu 1 (CTX, *C-terminal cross-linked telopeptide of collagen type I*) o prawie 90%).

Badanie przedłużono o następne 12 miesięcy [9]. W drugim roku badania wciąż obserwowano przyrost BMD, ale w wolniejszym tempie. Łączny przyrost (po 24 miesiącach) BMD kręgosłupa w porównaniu z wartościami sprzed leczenia wynosił 4,13–8,89% (w zależności od dawki leku). Supresja markerów obrotu kostnego utrzymywała się przez cały czas.

Uzyskane wyniki sugerowały, że optymalną dawką denosumabu jest 60 mg, podawane w odstępie co 6 miesięcy. W tej sytuacji chorych, którzy ukończyli badanie i wyrazili zgodę na jego kontynuowanie, podzielono na kilka grup [10]. W jednej z nich kontynuowano leczenie denosumabem w dawce 60 mg co 6 miesięcy, w drugiej zaprzestano leczenia na 12 miesięcy, po czym znowu je kontynuowano, w trzeciej zaprzestano go w ogóle. Chorzy, którym uprzednio podawano placebo, otrzymywali je dalej, zaś u chorych leczonych uprzednio alendronianem zaprzestano stosowania tego leku. Taką terapię kontynuowano przez 2 lata. U chorych leczonych denosumabem doszło do dalszego wzrostu BMD (np. w przypadku kręgosłupa lędźwiowego o 9,4–11,8% w porównaniu z wartościami wyjściowymi), a stężenie markerów obrotu kostnego było niskie przez cały okres badania. Zaprzestanie podawania denosumabu spowodowało zmniejszenie BMD i wzrost stężeń markerów obrotu kostnego, które jednak w grupie kobiet, u których leczenie rozpoczęto ponownie, powróciły do wartości podobnych do tych sprzed zaprzestania leczenia [10].

Wpływ denosumabu na BMD i markery obrotu kostnego oceniono także u kobiet z osteopenią. Po 2 latach podawania tego leku w dawce 60 mg co 6 miesięcy BMD kręgosłupa zwiększyła się o 6,5% w stosunku do wartości wyjściowych. Znamienne wzrost BMD obserwowano także w zakresie biodra, kości promieniowej i całego ciała (*total body*). Stężenia markerów obrotu kostnego w surowicy zmniejszyły się znamienne, np. średnie zmniejszenie stężenia CTX wynosiło prawie 90% [11].

Porównanie wpływu denosumabu i alendronianu na BMD i markery obrotu kostnego oraz ocena sekwencyjnego podawania tych leków

Oprócz wspomnianego powyżej badania II fazy, w którym alendronian podawano w jednej z grup kontrolnych, przeprowadzono dwa badania oceniające działanie alendronianu i denosumabu. W pierwszym z nich po 12 miesiącach terapii wzrost

BMD u chorych przyjmujących denosumab był o około 1% większy niż u leczonych alendronianem (BMD kręgosłupa 1,1%, biodra 0,9%, a trzonu kości promieniowej 0,6%). Zmniejszenie stężeń markerów obrotu kostnego w surowicy było większe u chorych otrzymujących denosumab [12].

W drugim badaniu oceniano leczenie sekwencyjne (zmiana leczenia z alendronianu na denosumab). Również w tym badaniu stwierdzono znamienne większy wzrost BMD i większe zmniejszenie stężeń markerów obrotu kostnego u chorych, u których zaczęto stosować denosumab, niż w grupie, w której kontynuowano podawanie alendronianu [13].

W wymienionych badaniach porównujących denosumab z alendronianem oceniano także preferencje chorych co do stosowanego leczenia. Z badań tych wynika, że ponad 60% osób preferuje leczenie denosumabem podawanym podskórnie raz na 6 miesięcy, niecałe 20% woli otrzymywać tabletkę alendronianu raz w tygodniu, a niecałe 20% nie ma żadnych preferencji w tym zakresie [14]. Wyniki te nie są zaskoczeniem i potwierdzają ogólną tendencję preferowania przez chorych rzadszego podawania leków.

Dodatkowe analizy danych z badania FREEDOM

Dotychczas przeprowadzono kilka dodatkowych analiz danych uzyskanych w badaniu FREEDOM, które opublikowano w formie streszczeń zjazdowych. Omówiono je poniżej.

Denosumab u chorych z wysokim ryzykiem złamania

W jednej z analiz, porównującej różne subpopulacje o dużym ryzyku złamania z pozostałymi chorymi (np. kobiety w wieku powyżej *vs.* poniżej 75 rż., kobiety z ze złamaniami kręgów obecnymi w momencie randomizacji *vs.* chore bez takich złamań, a także kobiety z kilkoma współwystępującymi czynnikami ryzyka złamania *vs.* pozostałe chore), wykazano, że w większości tych subpopulacji denosumab jest lekiem efektywnym zarówno u chorych z mniejszym, jak i większym ryzykiem złamania. Jedynym wyjątkiem była podobna efektywność denosumabu w redukcji złamań pozakręgowych u kobiet z *T score* szyjki kości udowej wyższym i niższym niż –2,5 [15].

Denosumab u chorych z upośledzeniem czynności nerek

W tej analizie oceniano wpływ denosumabu na BMD oraz na zmniejszenie ryzyka powstania nowych złamań kręgów w zależności od czynności nerek, mierzonej jako szybkość filtracji kłębuszkowej (eGFR, *glomerular*

filtration rate) wyliczona ze stężenia kreatyniny na podstawie wzoru Cockrofta-Gaulta [16].

Nie stwierdzono znamiennych różnic działania denosumabu w grupach chorych z eGFR powyżej 90 ml/min, w przedziałach 60–89 ml/min, 30–59 ml/min i 15–29 ml/min. Należy jednak stwierdzić, że mała liczba osób w tej ostatniej grupie, czyli chorych ze znacznie upośledzoną czynnością nerek, osłabia wartość uzyskanego wyniku w przypadku takich chorych.

Wpływ denosumabu na rozwój zwapnień naczyniowych

W kolejnej analizie badano zwapnienia aorty u 2363 kobiet z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Zwapnienia aorty oceniano w 24-stopniowej skali na podstawie wykonywanych zgodnie z protokołem badania FREEDOM bocznych zdjęć kręgosłupa. Wyniki tej analizy nie wykazały różnicy w progresji zwapnień aorty pomiędzy grupą chorych leczonych denosumabem a przyjmującą grupą placebo [17], zatem wydaje się, że lek nie zwiększa u takich chorych progresji miażdżycy.

Denosumab a gojenie złamań

W tej analizie oceniano powikłania towarzyszące gojeniu się złamań pozakręgowych, a w niewielkiej populacji chorych ze złamaniami przedramienia (dystalnej części kości promieniowej) wykonywano także seryjne zdjęcia rentgenowskie miejsca złamania. Nie stwierdzono żadnych zaburzeń ani opóźnienia gojenia się złamań w grupie leczonej denosumabem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Działania niepożądane

Działania niepożądane denosumabu najlepiej ocenić na podstawie analizy badania FREEDOM, w którym porównano częstość ich występowania po przyjmowaniu leku i po podawaniu placebo u największej liczby chorych. Działania te wystąpiły w podobnej częstości w obu badanych grupach. W przypadku chorych leczonych denosumabem częściej pojawiały się zmiany skórne i wzdęcia, a także zapalenie tkanki podskórnej, rzadziej natomiast upadki i wstrząśnienie mózgu. Częstość innych objawów niepożądanych nie różniła się znamiennie w obu grupach, podobnie jak częstość ciężkich działań niepożądanych, częstość objawów prowadzących do przerwania leczenia czy też częstość infekcji. Z powyższej analizy wynika, że denosumab jest lekiem bezpiecznym dla chorych.

Podsumowanie

Denosumab jest bezpiecznym i skutecznym lekiem, dopuszczonym do leczenia osteoporozy [16].

Piśmiennictwo

- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423: 337–342.
- Schett G, Kiechl S, Redlich K i wsp. Soluble RANKL and risk of nontraumatic fracture. *JAMA* 2004; 291: 1108–1113.
- Hofbauer LC, Schoppert M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004; 292: 490–495.
- Min H, Morony S, Sarosi I i wsp. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. *J Exp Med* 2000; 192: 463–474.
- Helas S, Goettsch C, Schoppert M i wsp. Inhibition of receptor activator of NF-kappaB ligand by denosumab attenuates vascular calcium deposition in mice. *Am J Pathol* 2009; 175: 473–478. Errata w: *Am J Pathol* 2009; 175: 2249.
- Collin-Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. *Circ Res* 2004; 95: 1046–1057.
- Cummings SR, San Martin J, McClung MR i wsp. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756–765.
- McClung MR, Lewicki EM, Cohen SB i wsp. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006; 354: 821–831.
- Lewicki EM, Miller PD, McClung MR i wsp. Two-year treatment with denosumab (AMG162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low bone mineral density. *J Bone Mineral Res* 2007; 22: 1832–1841.
- Miller PD, Bolognese MA, Lewicki EM i wsp. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 2008; 93: 2149–2157.
- Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK i wsp. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2149–2157.
- Brown JP, Prince RL, Deal C i wsp. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: A randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Mineral Res* 2009; 24: 153–161.
- Kendler DL, Roux C, Benhamou CL i wsp. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Mineral Res* 2010; 25: 72–81.
- Kendler DL, Bessette L, Hill CD i wsp. Preference and satisfaction with a 6-month subcutaneous injection versus a weekly tablet for treatment of low bone mass. *Osteoporosis Int* 2009 Aug 6. Epub ahead of print.
- Boonen S. *J Bone Miner Res* 2009; 24 (Suppl 1), abstract A09001311.
- Jamal SA, Ljungren O, Stehmann-Breen C i wsp. The effect of denosumab on bone mineral density and fracture by level of renal function. ECTS 2010 Glasgow, UK, abstract PP355 accessed online: <http://ects2010.abstractson-demand.com/showabstract.php?congress=ECTS2010&id=592>. 10.2010
- Kiel DP, Grazette L, Siddhanti S i wsp. Effect of denosumab on 3-year progression of aortic calcification in postmenopausal women with osteoporosis at high risk for cardiovascular events. ECTS 2010 Glasgow, UK, abstract OP36 accessed online: <http://ects2010.abstractson-demand.com/showabstract.php?congress=ECTS2010&id=233>. 10.2010
- Adami S, Gilchrist N, Lyritis G i wsp. Effect of denosumab on fracture healing in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM trial. ECTS 2010 Glasgow, UK, abstract OP24 accessed online: <http://ects2010.abstractsondemand.com/showabstract.php?congress=ECTS2010&id=227>. 10.2010
- Lewicki EM. Denosumab — an emerging treatment for postmenopausal osteoporosis. *Expert Opin Biol Ther* 2010 Jan 22. Epub ahead of print.



Atypowe złamania podkrętarzowe po długoterminowym leczeniu bisfosfonianami

Atypical subtrochanteric fractures after long-term bisphosphonate therapy

Edward Czerwiński

Zakład Chorób Kości i Stawów, Wydział Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2011; 62 (1): 84–87

Streszczenie

W ostatnich latach ukazało się wiele publikacji dotyczących atypowych złamań podkrętarzowych po długotrwałym leczeniu bisfosfonianami. W opisie kilku serii przypadków udokumentowano wystąpienie złamań o typowym przebiegu klinicznym i obrazie radiologicznym. Doniesień tych nie potwierdzono w badaniach epidemiologicznych, które jednak nie mają znamienności statystycznej. Ocenia się, że złamania te są bardzo rzadkie (2,3 na 10 000 lat życia pacjentów). Sugeruje się, że równoczesne stosowanie steroidów lub inhibitorów pompy protonowej z bisfosfonianami może zwiększać ryzyko wystąpienia złamania. (*Endokrynol Pol* 2011; 62 (zeszyt edukacyjny II): 42–45)

Słowa kluczowe: osteoporoza, bisfosfoniany, złamania atypowe, złamania zmęczeniowe

Abstract

There have been many reports published in recent years on atypical subtrochanteric fractures after long-term bisphosphonates therapy. In a description of a few series of cases, fractures of typical clinical course and radiological image have been documented. These fractures are estimated as very rare (2.3 per 10,000 patient-years). It is suggested that a subsequent use of steroids or proton pump inhibitors with bisphosphonates may increase the risk of fracture occurrence. (*Pol J Endocrinol* 2011; 62 (education supplement II): 42–45)

Key words: osteoporosis, bisphosphonates, atypical fractures, fatigue fractures

Wstęp

Osteoporoza jest chorobą przewlekłą wymagającą długotrwałego, wieloletniego leczenia. Obecnie w terapii dominują bisfosfoniany, a do najczęściej przepisywanych należy alendronian, następnie ibandronian, rizedronian i rzadziej zolendronian. Badania kliniczne, które trwały 3–5 lat, wykazały ich bezpieczeństwo i dużą skuteczność w zapobieganiu złamaniom osteoporotycznym — około 50% [1–3]. Powstaje zatem pytanie, czy stosowanie tych leków przez dłuższy okres, na przykład 10 lat, jest bezpieczne. Jednym z podnoszonych ostatnio problemów jest możliwość wystąpienia złamania podkrętarzowego typu zmęczeniowego, nazywanego w literaturze „atypowym”. Złamania podkrętarzowe (do 5 cm poniżej krętarza mniejszego) są najrzadszą formą złamań bliższego końca kości udowej. W Polsce stanowią one 5,6% złamań bliższego końca kości udowej w porównaniu z 50,4% złamań szyjki i 44% złamań międzykrętarzowych [4].

Mikropęknięcia i złamanie zmęczeniowe

Efekt terapeutyczny bisfosfonianów w osteoporozie jest wynikiem ich działania antyresorpcyjnego. Zmniejszają one liczbę powstających osteoklastów, obniżają ich aktywność i zwiększają apoptozę. W ten sposób zapobiegają dalszej destrukcji kości, a zwalniając znacznie tempo jej przebudowy, umożliwiają wtórną mineralizację i powodują zwiększenie gęstości kości [1]. Stała przebudowa kości jest niezbędna do utrzymania jej jakości rozumianej jako odporność na złamanie. Przebudowa ta zawsze rozpoczyna się od resorpcji kości, którą inicjują pojawiające się mikropęknięcia (*microcracks*). Po etapie resorpcji może nastąpić faza kościotworzenia. Znaczne i długotrwałe zahamowanie resorpcji kości uniemożliwia jej przebudowę, a co się z tym wiąże zwiększa mineralizację i sztywność kości oraz powoduje akumulację mikropęknięć. To z kolei prowadzi do mikrozłamań i może spowodować złamanie zmęczeniowe.



Prof. dr hab. med. Edward Czerwiński, Zakład Chorób Kości i Stawów, WNZ, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, ul. Kopernika 32, 31-501 Kraków, Poland, e-mail: czerwinski@kcm.pl

Takie złamania występowały u osób z osteoporozą leczonych dużymi dawkami fluoru, które powodowały nadmierną mineralizację kości [5]. Złamania zmęczeniowe pojawiają się również w sytuacji, kiedy przebudowa kości nie nadąża za nadmiernym obciążeniem mechanicznym szkieletu. Są to dobrze znane złamania kości śródstopia u rekrutów czy złamania podkrętarzowe u nieprzystosowanych biegaczy po długotrwałych treningach [6, 7].

W preparatach biopsji kości u ludzi leczonych na osteoporozę mikropęknięcia opisuje się bardzo rzadko. Wynika to przede wszystkim z faktu, że do ich uwidocznienia konieczne jest specjalne barwienie preparatów, które stosuje się wyjątkowo. Nasilenie mikropęknięć przy podawaniu dużych dawek bisfosfonianów udokumentowano w badaniach doświadczalnych psów [8]. Zwiększenie mikropęknięć u kobiet leczonych długotrwale bisfosfonianami w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzili Stepan i wsp. [9].

Atypowe złamanie podkrętarzowe — serie przypadków

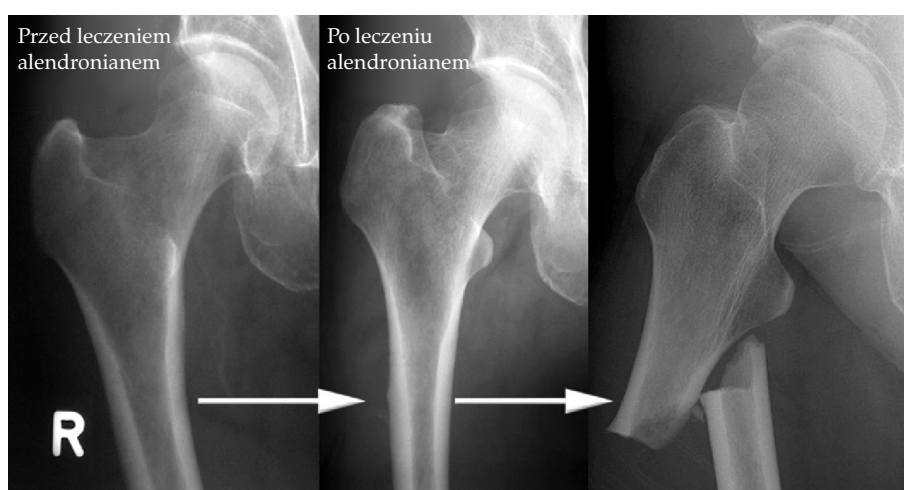
W 2005 roku ukazało się jedno z pierwszych doniesień o podkrętarzowych złamaniach zmęczeniowych po długotrwałej terapii bisfosfonianami. Odvina i wsp. opisali 9 przypadków nietypowych złamań podkrętarzowych u pacjentek leczonych bisfosfonianami przez okres 1–8 lat. Cześć z tych chorych leczono steroidami i preparatami estrogenowymi. U 4 odnotowano opóźnienie gojenia złamania [10]. Od tego czasu ukazało się kilkadziesiąt doniesień opisujących charakterystyczny przebieg kliniczny, a także obraz radiologiczny.

W 2008 roku Kwek i wsp. [11], analizując wszystkie przyjęcia chorych ze złamaniami niskoenergetycznymi w okresie 2 lat, zidentyfikowali 17 przypadków złamań podkrętarzowych. Wszyscy pacjenci otrzymywali bisfosfoniany przez średnio 4,4 roku (2–8 lat). Żaden z chorych nie zażywał dodatkowych leków wpływających na metabolizm kości. U większości złamanie podkrętarzowe było poprzedzone bólami uda trwającymi od tygodnia do 2 lat. W obrazie radiologicznym dominowało pogrubienie warstwy korowej kości, po którym występowało poprzeczne złamanie. U 3 chorych po kilku miesiącach od złamania nastąpiło złamanie po drugiej stronie (ryc. 1–3) [11].

W 2009 roku Lenart i wsp. [12] porównali niskoenergetyczne złamania podkrętarzowe oraz złamania szyjki i międzykrętarzowe wśród pacjentów przyjętych do szpitala w ciągu 7 lat. Materiał obejmował 41 złamań podkrętarzowych i 82 złamania szyjki i międzykrętarzowe. Spośród 15 badanych ze złamaniem podkrętarzowym 10 zażywało bisfosfoniany przez średnio 7,3 roku. W obrazie radiologicznym stwierdzono pogrubienia warstwy korowej kości z jej uwypukleniem wewnętrznym. Badania dokumentują znamienne dłuższy czas leczenia bisfosfonianami u osób z atypowymi złamaniami w stosunku do pacjentów, którzy doznali złamania międzykrętarzowego lub szyjki kości udowej [12].

Atypowe złamania podkrętarzowe — dane epidemiologiczne

Złamania podkrętarzowe stanowią 5–10% złamań bliższego końca kości udowej [4, 13, 14]. Opisane serie przypadków złamań atypowych nie znajdują popar-



Rycina 1. Radiogram chorej dokumentuje charakterystyczny obraz atypowego złamania podkrętarzowego. Pogrubienie warstwy korowej z uwypukleniem wewnętrznym oraz poprzeczne, krótkie złamanie boczne ([11] dzięki uprzejmości Prof. Ernesta Kweka)

Figure 1. Radiogram of a female patient shows the characteristic picture of atypical subtrochanteric fracture. Cortical thickening with medial spike and transverse, short, oblique fracture [11], by courtesy of Prof. Ernest Kwek



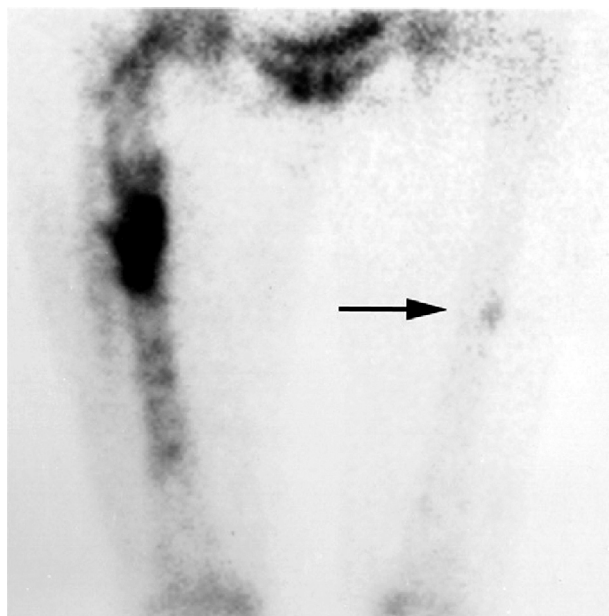
Rycina 2. Chora 55 lat, leczona 5 lat alendronianem. Po prawej typowe złamanie krótkie skośne a po lewej pogrubienie warstwy korowej [11], dzięki uprzejmości Prof. Ernesta Kweka

Figure 2. A female patient, 55 years old, treated with alendronate for 5 years. On the right side, typical, short oblique fracture, and on the left side, cortical thickening are visible. [11], by courtesy of Prof. Ernest Kwek

cia w danych epidemiologicznych głównie z powodu rzadkiego występowania złamań podkrętarzowych.

W publikacji z 2010 roku Black i wsp. [15] przeprowadzili analizę złamań bliższego końca kości udowej w dużych badaniach klinicznych: *Fracture Intervention Trial* (FIT) — alendronian, *Fracture Intervention Trial Long-Term Extension* (FLEX) — przedłużenie badania FIT do 10 lat, badanie HORIZON — zolendronian. Dokonano analizy wszystkich złamań bliższego końca kości udowej, a materiał obejmował 14 195 kobiet w wieku pomenopauzalnym, u których stwierdzono zaledwie 284 złamania bliższego końca kości udowej.

W materiale tym było jedynie 12 złamań podkrętarzowych u 10 pacjentek. Niestety autorzy dysponowali w tym przypadku tylko 1 (sic!) radiogramem i ewentualne atypie opisywano tylko na podstawie opisów radiologicznych. Częstość ryzyka złamania podkrętarzowego określono na 2,3 na 10 000 lat życia chorych. W poszczególnych badaniach z grupą kontrolną przyjmującą placebo względne ryzyko jego wystąpienia w stosunku do grupy kontrolnej wynosiło: 1,03 w przypadku alendronianu [FIT 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,06–16,46], 1,5 w przypadku zolendronianu [HORIZON-PFT (*Pivotal Fracture Trial*) 95% CI: 0,25–9,00], 1,33 w przypadku przedłużonego podawania alendronianu (FLEX 95% CI: 0,12–14,67). Wyniki te nie mają znamienności statystycznej. Ich znaczny rozrzut jest rezultatem niewielkiej liczby przypadków. Należy jednak zauważyć, że nie stwier-



Rycina 3. Scyntygrafia chorej, której radiogram przedstawiono na rycinie 2. Stan po zespoleniu złamania podkrętarzowego po jednej stronie. Widoczne zwiększenie wychwytu znacznika po stronie prawej ([11] dzięki uprzejmości Prof. Ernesta Kweka)

Figure 3. Bone scintigraphy of a patient presented on Figure 2. Status after subtrochanteric fracture fixation on the left, and increased uptake of marker on the right side

dzono złamań podkrętarzowych w badaniu FLEX po 10-letnim podawaniu alendronianu [15].

Autorzy zwracają uwagę, że na wystąpienie złamania mogą wpływać dodatkowe czynniki, jak stosowanie steroidów [16, 17] i inhibitorów pompy protonowej [18, 19].

Podsumowanie

Z dotychczasowych doniesień wynika, że u chorych leczonych bisfosfonianami mogą występować złamania zmęczeniowe, opisywane również w przypadkach niezwiązanych z leczeniem osteoporozy. W seriach opisanych przypadków atypowych złamań podkrętarzowych przedstawiono ich charakterystyczny obraz radiologiczny, identyczny u wielu autorów. Dane epidemiologiczne nie potwierdzają jednoznacznie zależności wzrostu ryzyka wystąpienia tych złamań od czasu stosowania bisfosfonianów, ale też nie wykluczają takiej możliwości. Wiadomo jednak, że są to złamania niesłychanie rzadkie (2,3 na 10 000 lat życia pacjentów). Najprawdopodobniej na ryzyko ich wystąpienia może wpływać równoczesne stosowanie steroidów lub inhibitorów pompy protonowej. Wszyscy są zgodni, że problem ten wymaga dalszych badań.

Piśmiennictwo

- Black DM, Cummings SR, Karpf DB i wsp. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures, Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348: 1535–1541.
- McClung MR, Geusen P, Miller PD i wsp. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001; 344: 333–334.
- Black DM, Delmas PD, Eastell R i wsp. HORIZON Pivotal Fracture Trial: Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809–1822.
- Czerwiński E, Kanis JA, Trybulec B i wsp. The incidence and risk of hip fracture in Poland. *Osteoporosis Int* 2009; 20: 1363–1367.
- Schnitzler CM, Wing JR, Gear KA, Robson HJ. Bone fragility of the peripheral skeleton during fluoride therapy for osteoporosis. *Clin Orthop Relat Res* 1990; 261: 268–275.
- Butler JE, Brown SL, McConnell BG. Subtrochanteric stress fractures in runners. *Am J Sports Med* 1982; 10: 228–232.
- Leinberry CE, McShane RB, Stewart Jr WG, Hume EL. A displaced subtrochanteric stress fracture in a young amenorrheic athlete. *Am J Sports Med* 1992; 20: 485–487.
- Boivin G, Chavassieux P, Santora AC i wsp. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000; 27: 687–694.
- Stepan JJ, Burr DB, Pavo I i wsp. Low bone mineral density is associated with bone microdamage accumulation in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 2007; 41: 378–385.
- Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1294–1301.
- Kwek EB, Goh SK, Koh JS, Png MA, Howe TS. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? *Injury* 2008; 39: 224–231.
- Lenart BA, Lorch DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med* 2008; 358: 1304–1306.
- Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1095–1102.
- Nieves JW, Bilezikian JP, Lane JM i wsp. Fragility fractures of the hip and femur: incidence and patient characteristics. *Osteoporosis Int* 2010; 21: 399–408.
- Black DM, Kelly MP, Genant HK i wsp. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010; 362: 1761–1771.
- Somford MP, Draijer FW, Thomassen BJ, Chavassieux PM, Boivin G, Papapoulos SE. Bilateral fractures of the femur diaphysis in a patient with rheumatoid arthritis on long-term treatment with alendronate: clues to the mechanism of increased bone fragility. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1736–1740.
- Capeci CM, Tejwani NC. Bilateral low energy simultaneous or sequential femoral fractures in patients on long-term alendronate therapy. *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91: 2556–2561.
- Armamento-Villareal R, Napoli N, Diemer K i wsp. Bone turnover in bone biopsies of patients with low-energy cortical fractures receiving bisphosphonates: a case series. *Calcif Tissue Int* 2009; 85: 37–44.
- Odvina CV, Levy S, Rao S, Zerwekh JE, Sudhaker Rao D. Unusual mid-shaft fractures during long term bisphosphonate therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 161–168.

Wydawca:



VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.

VIA MEDICA Grupa Via Medica

ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk

tel.: 58 320 94 94, faks: 58 320 94 60

e-mail: viamedica@viamedica.pl

www.viamedica.pl